

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Οστεοπέτρωση

Ε. Λαγκώνα-Στάθη
Ε. Ατσάλη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οστεοπέτρωση αποτελεί μια ετερογενή ομάδα κληρονομικών παθήσεων που οφείλεται σε διαταραχή της απορρόφησης του οστού από τους οστεοκλάστες^{1,5}. Η νόσος σχετίζεται με αυξημένη σκελετική μάζα λόγω παθολογικά πυκνού οστού¹. Πριν από έναν αιώνα περίπου, στα 1904, ο Γερμανός ακτινολόγος Albers-Schönberg περιέγραψε τα ακτινολογικά ευρήματα 26χρονου ασθενούς με αυξημένη οστική πυκνότητα και πολλαπλά κατάγματα^{1,5}. Έκτοτε περιγράφηκαν πολλοί τύποι της νόσου και στα 1963 ο Worth εισήγαγε τον όρο οστεοπέτρωση, λόγω της ομοιότητας των οστών με πέτρα⁵.

Μέχρι την ανακάλυψη διαταραχών σε γονίδια υπεύθυνα για τη λειτουργία των οστεοκλαστών αναγνωρίζονταν, βάσει αποκλειστικά κλινικών κριτηρίων, τρεις μορφές της νόσου: η βρεφική ή κακοήθης οστεοπέτρωση με αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα, η «ενδιάμεσου τύπου» αυτοσωματική υπολειπόμενη οστεοπέτρωση και η αυτοσωματική επικρατής καλοήθης μορφή¹. Σήμερα η ταξινόμηση αυτή έχει αλλάξει καθώς διευκρινίζεται σταδιακά η μοριακή βάση της νόσου¹. Η επίπτωση της παλαιότερα ονομαζόμενης υπολειπόμενης μορφής είναι περίπου 1 στις 300.000 γεννήσεις¹. Η επίπτωση αυτή είναι σχεδόν δεκαπλάσια σε ορισμένες περιοχές όπως η Κόστα Ρίκα¹.

Τα ακτινολογικά ευρήματα της νόσου περιλαμβάνουν γενικευμένη οστεοσκλήρυνση, συχνά με την εικόνα του «οστού μέσα στο οστό»¹. Εγκάρσιες ακτινοδιαπερατές ζώνες μπορεί να παρατηρηθούν και σε σοβαρές περιπτώσεις όπου δύσκολα διακρίνεται η κοιλότητα του μυελού των οστών. Η μυελική κοιλότητα γεμίζει με νέο οστό που σχηματίζεται μέσα σε χόνδρο. Αυτή η ανωμαλία συμβάλλει στην ευθραυστότητα των οστών που παραδόξως παρατηρείται στη νόσο^{1,5}. Η μειωμένη δραστηριότητα των οστεοκλαστών πέρα από τη δομή επηρεάζει και το σχήμα του οστού τροποποιώντας την ικανότητά του για ανακατασκευή (remodeling) κατά τη διάρκεια της αύξησής του¹.

Στις σοβαρές μορφές της νόσου παρατηρείται εξωμυελική αιμοποίηση που οδηγεί σε ηπατοσπληνομεγαλία^{1,3,4}. Διαταραχές στη

λειτουργία κρανιακών νεύρων και προβλήματα όρασης εμφανίζονται ήδη από τη γέννηση ή τους πρώτους μήνες ζωής¹. Η θρομβοπενία, η αναιμία και οι λοιμώξεις συχνά προκαλούν το θάνατο στην πρώτη δεκαετία της ζωής¹. Στις λιγότερο σοβαρές μορφές το προσδόκιμο επιβίωσης είναι φυσιολογικό, αλλά συμβαίνουν συχνά κατάγματα των οστών, ιδιαίτερα στην αυτοσωματική επικρατή μορφή¹.

Η μεταμόσχευση μυελού των οστών αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε παιδιά με σοβαρή μορφή οστεοπέτρωσης, η οποία μπορεί και να αντιστρέψει τις οστικές και αιματολογικές διαταραχές της νόσου¹.
(Δελτίο Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2007, 54(1):33-40)

Λέξεις ευρετηριασμού: οστεοπέτρωση, οστεοσκληρίνωση, νόσος Albers-Schönberg.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το οστό αποτελεί έναν δυναμικό ιστό όπου οι οστεοβλάστες συνθέτουν θεμέλια ουσία και οι οστεοκλάστες την απορροφούν¹. Οι οστεοκλάστες είναι πολυπύρνα κύτταρα που προέρχονται από διαφοροποίηση πρόδρομων αιμοποιητικών κυττάρων^{1,3}. Αντίθετα οι οστεοβλάστες είναι μεσεγχυματικής προέλευσης.

Οι οστεοβλάστες με τη θεμέλια ουσία δημιουργούν το κατάλληλο μικροπεριβάλλον για την ανάπτυξη, την ωρίμανση και τη λειτουργία των οστεοκλαστών¹. Εκκρίνουν αυξητικό αιμοποιητικό παράγοντα των μακροφάγων (M-CSF) και των ουδετερόφιλων μακροφάγων (GM-CSF), ιντερλευκίνη 1 και ιντερλευκίνη 6, που όλα επηρεάζουν τη λειτουργία των οστεοκλαστών¹. Η πυκνότητα του οστού εξαρτάται άμεσα από τη σχετική λειτουργία οστεοβλαστών – οστεοκλαστών. Διαταραχή στη γένεση των οστεοκλαστών ή έλλειψη λειτουργικών οστεοκλαστών οδηγεί σε οστεοπέτρωση^{3,4}. Η οστεοπέτρωση περιλαμβάνει μία ετερογενή ομάδα κληρονομικών παθήσεων και χαρακτηρίζεται από αυξημένη σκελετική μάζα, λόγω διαταραχής στην απορρόφηση του οστού από τους οστεοκλάστες^{1,5}. Πιστεύεται ότι ο σχηματισμός του οστού είναι φυσιολογικός, ενώ η απορρόφησή του είναι μειωμένη, με αποτέλεσμα τη δημιουργία εξαιρετικά πυκνού ιστού²¹.

Η πραγματική φύση της νόσου δεν είναι γνωστή. Η γενετική της βάση εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο έρευνας. Τρία γονίδια έχουν συσχετιστεί με την οστεοπέτρωση στον άνθρωπο⁹. Με βάση τις γονιδιακές διαταραχές σήμερα αναγνωρίζονται 4 μορφές της νόσου⁵.

ΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΕΣ ΚΑΙ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Η διαπίστωση ότι οι οστεοκλάστες κατάγονται από τον αιμοποιητικό ιστό φάνηκε από την ικανότητα πρόδρομων κυττάρων των ουδετερόφιλων – μακροφάγων να διαφοροποιούνται σε οστεοκλάστες *in vitro* και από αναφορές όπου καλλιέργειες μονοκυττάρων του περιφερικού αίματος μπορούσαν να οδηγήσουν σε διαφοροποίησή τους σε οστεοκλάστες¹. Μετά τη διαφοροποίηση οι οστεοκλάστες προσκολλώνται στο οστό¹.

Οι οστεοκλάστες εμφανίζουν δύο διακριτές λειτουργικές περιοχές: την επιφάνεια απορρόφησης και τη βασικοπλάγια μεμβράνη¹. Η επιφάνεια απορρόφησης είναι η επιφάνεια επαφής του κυττάρου με το οστό και χαρακτηρίζεται από πολύπλοκη πτύχωση της μεμβράνης του κυττάρου¹. Η διαδικασία της απορρόφησης του οστού ξεκινά με την οξεοποίηση του χώρου που περιβάλλει το οστό, η οποία οδηγεί σε διάλυση του ανόργανου στοιχείου της θεμέλιας ουσίας και σε έκκριση ενζύμων για τον καταβολισμό των οργανικών στοιχείων του οστού^{1,4,19}. Οξεοποίηση επιτυγχάνεται με τη δράση της καρβονικής ανυδράσης II (CAII) που οδηγεί στο σχηματισμό καρβονικού οξέος (H_2CO_3) από διοξείδιο του άνθρακα και νερό. Το καρβονικό οξύ διασπάται σε διττανθρακικά και ένα πρωτόνιο (υδρογονοκατιόν)^{1,4}. Τα πρωτόνια μεταφέρονται ενεργητικά μέσω της επιφάνειας απορρόφησης με τη βοήθεια μίας ειδικής για τους οστεοκλάστες H^+ -ATPase αντλίας πρωτονίων, οδηγώντας έτσι στη δημιουργία όξινου pH στο εξωκυττάριο διάστημα που γειτονεύει με το οστό^{1,19}. Η οξεοβασική ισορροπία μέσα στους οστεοκλάστες διατηρείται με τη λειτουργία μίας αντλίας χλωρίου που συλλειτουργεί με την αντλία πρωτονίων και συμβάλλει στην παθητική απομάκρυνση της περίσσειας διττανθρακικών (ανταλλαγή με χλώριο μέσω της βασικοπλάγιας μεμβράνης του κυττάρου)^{1,4}. Το όξινο εξωκυττάριο pH οδηγεί στην αποδόμηση του ανόργανου στοιχείου του οστού που κατά κύριο λόγο αποτελείται από υδροξυαπατίτη¹. Παρουσία των πρωτονίων ο υδροξυαπατίτης αποδομείται σε ασβέστιο, ανόργανα φωσφορικά (HPO_4^{2-}) και νερό¹. Τα οργανικά στοιχεία του οστού καταβολίζονται από την καθεψίνη K, μία πρωτεάση της κυστεΐνης¹. Μεταλλοπρωτεάσες της θεμέλιας ουσίας συμβάλλουν επίσης στην απορρόφηση του οστού, αλλά το ένζυμο που παίζει το βασικό ρόλο στη διαδικασία αυτή δεν είναι γνωστό¹. Τα προϊόντα αποδόμησης μεταφέρονται μέσω κυστιδίων διαμέσου του κυτταροπλάσματος και απελευθερώνονται

στη βασικοπλάγια μεμβράνη¹. Τα κυστίδια περιέχουν το ένζυμο TRAcP (ttrate-resistant acid phosphatase) που οδηγεί στη γένεση ριζών ικανών να καταστρέψουν το κολλαγόνο¹.

ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Είναι σήμερα σαφές ότι ένας μεγάλος αριθμός διαφορετικών διαταραχών στη λειτουργία των οστεοκλαστών μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση των οστών. Παρά τις πρόσφατες ανακαλύψεις όσον αφορά στην παθογένεια της νόσου, η κατανόηση της γενετικής βάσης της παραμένει αδιευκρίνιστη¹. Στοιχεία που αφορούν τη γενετική της βάση βρέθηκαν σε πειράματα σε ποντίκια¹.

Οι διαταραχές των οστεοκλαστών σύμφωνα με τα αποτελέσματα των πειραμάτων σε ποντίκια ταξινομούνται σε τέσσερις κατηγορίες και αφορούν:

1. Τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών που σχετίζεται με την κυτταροκίνη M-CSF και τον παράγοντα μεταγραφής PU.1, παράγοντα συνδεδεμένο με την οδό του M-CSF¹.

2. Τον παράγοντα RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B) και άλλες σχετικές πρωτεΐνες. Οι παράγοντες αυτοί παίζουν ρόλο στη διαδικασία σχηματισμού των οστεοκλαστών και στην προαγωγή της λειτουργικότητάς τους¹.

3. Τη λειτουργία των οστεοκλαστών όπως ανωμαλίες στην επιφάνεια επαφής με τα οστά, έλλειψη του ενζύμου καθεψίνη K και άλλα¹.

4. Τη διαδικασία οξεοποίησης¹. Η δημιουργία όξινου pH στο χώρο ανάμεσα στους οστεοκλάστες και το οστό είναι κριτικής σημασίας για την απορρόφηση του οστού¹. Σε ποντίκια με αυτή τη διαταραχή βρέθηκε μία μετάλλαξη στο γονίδιο ATP6i που κωδικοποιεί την α3 υποομάδα μίας εξαρτώμενης από την ATP αντλία πρωτονίων των οστεοκλαστών¹. Στενά συνδεδεμένη με τη διαδικασία οξεοποίησης είναι και η αντλία χλωρίου που μαζί με την αντλία πρωτονίων διατηρεί την ηλεκτρική ουδετερότητα στο κύτταρο¹. Ποντίκια με διαταραχή στην έκφραση του καναλιού αυτού του χλωρίου (ClC-7) έχουν οστεοπέτρωση παρά την παρουσία οστεοκλαστών στα οστά¹.

Η οστεοπέτρωση στα ποντίκια κατά κύριο λόγο οφείλεται σε μη φυσιολογική διαφοροποίηση των οστεοκλαστών. Ανάλογη διαταραχή δεν έχει διαπιστωθεί σε άνθρωπο¹. Η οστεοπέτρωση στον άνθρωπο φαίνεται να σχετίζεται με διαταραχές στη διαδικασία οξεοποίησης στην οστική κοιλότητα όπου γίνεται η απορρόφηση του οστού¹.

Η πρώτη γονιδιακή διαταραχή που περιγράφηκε στον άνθρωπο αφορούσε μία αυτοσωματική υπο-

λειπόμενη νόσο με έλλειψη της δραστηριότητας της καρβονικής ανυδράσης II^{1,9}. Ασθενείς με την έλλειψη αυτή εμφανίζουν νεφρική σωληναριακή οξέωση και μερικοί από αυτούς εμφανίζουν και εγκεφαλικές ασβεστώσεις^{1,4,5}.

Μοριακά ελλείμματα στο γονίδιο της καρβονικής ανυδράσης II (CAII) φαίνεται να σχετίζονται με ειδικές γεωγραφικές περιοχές¹. Σε μικρό ποσοστό ασθενών η νόσος οφείλεται σε έλλειμμα στο CAII γονίδιο¹.

Μελέτες σε ασθενείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι στην πλειονότητα των παιδιών με σοβαρή οστεοπέτρωση ανευρίσκεται διαταραχή στην αντλία πρωτονίων (50%-60%). Σε αυτά παρατηρήθηκαν μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την α3 υποομάδα της ειδικής για τους οστεοκλάστες H⁺-ATPase αντλίας πρωτονίων (TCIRG1 ή αλλιώς αποκαλούμενη ATP6i και OC116)^{1,9}. Σε αυτούς τους ασθενείς οι οστεοκλάστες, αν και μοιάζουν φυσιολογικοί, δυσλειτουργούν¹.

Άλλες μελέτες κατέδειξαν διαταραχές στο κανάλι μεταφοράς του χλωρίου ως αιτία της οστεοπέτρωσης¹. Οι Kornak και συν. περιέγραψαν ένα παιδί με οστεοπέτρωση και έλλειμμα στο γονίδιο CLCN7 που κωδικοποιεί την οδό αυτή¹. Εκτεταμένη ανασκόπηση που αφορούσε τις γενετικές διαταραχές σε 94 παιδιά με σοβαρή οστεοπέτρωση ανέφερε μεταλλάξεις στο TCIRG1 γονίδιο σε ένα ποσοστό 60% και στο γονίδιο CLCN7 σε ένα ποσοστό 13%^{1,12}. Υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στην κλινική έκφραση των μεταλλάξεων που αφορούν στο γονίδιο CLCN7, γεγονός που αποδίδεται στην παρουσία τροποποιητικών γονιδίων ή στον μεγάλο αριθμό των μεταλλάξεων^{1,13}. Οι περισσότερες -αν όχι όλες- από τις περιπτώσεις που παλαιότερα αποτελούσαν την αυτόσωμη επικρατή II οστεοπέτρωση σήμερα πιστεύεται ότι σχετίζονται αποκλειστικά με διαταραχές στο γονίδιο CLCN7^{1,10} το οποίο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 16p13.3¹⁰. Έχουν βρεθεί πολλές μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό και στην επικρατή μορφή της νόσου οι ασθενείς είναι ετερόζυγοι¹⁰.

Μετάλλαξη και στα δύο αλληλόμορφα γονίδια οδηγούν στην σοβαρή υπολειπόμενη μορφή της νόσου, τόσο στον άνθρωπο όσο και στο ποντίκι, ή στην ενδιάμεση μορφή της νόσου στον άνθρωπο^{1,10}. Πέντε παιδιά με ενδιάμεση προς σοβαρή φαινοτυπική εκδήλωση της νόσου βρέθηκαν ετερόζυγοι για μεταλλάξεις στο CLCN7 γονίδιο¹.

Τέλος έχουν περιγραφεί και δύο σοβαρές μορφές οστεοπέτρωσης με διαταραχές στο gl/gi γονίδιο (grey-lethal gene OSTM1) του οποίου η λειτουργία δεν φαίνεται να είναι γνωστή^{1,11}. Η συχνότητα

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ ΟΣΤΕΟΠΕΤΡΩΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ¹

Υπεύθυνο γονίδιο	Λειτουργία του γονιδίου	Ποσοστό ασθενών, λοιπά στοιχεία
<i>Αυτόσωμη υπολειπόμενη μορφή</i>		<i>Σοβαρού βαθμού οστεοπέτρωση</i>
CAII	Παραγωγή καρβονικού οξέος και πρωτονίων	< 5% των ασθενών
TCIRG1	Αντλία πρωτονίων	Περίπου 60% των ασθενών
CLCN7	Κανάλι μεταφοράς χλωρίου	Περίπου 15% των ασθενών - το ποσοστό που αφορά την «ενδιάμεση» μορφή είναι αδιευκρίνιστο
gl/gl	Άγνωστο	< 5% των ασθενών
<i>Αυτόσωμη επικρατής μορφή</i>		
CLCN7	Κανάλι μεταφοράς χλωρίου	Παλαιότερα αναφερόμενη ως τύπου II επικρατής οστεοπέτρωση

αυτών των μεταλλάξεων φαίνεται να είναι χαμηλή (1-3%)^{1,11} (πίνακας 1).

Αξίζει να σημειωθεί πως ακόμη και σήμερα σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με οστεοπέτρωση (περίπου 20%) δεν έχει ταυτοποιηθεί η γενετική βλάβη^{11,19}.

Έχουν διαπιστωθεί και άλλοι γονότυποι που σχετίζονται με αυξημένη οστική πυκνότητα¹. Μεταλλάξεις στο γονίδιο της καθεψίνης K έχουν περιγραφεί στην πυκνοδυσόστωση, νόσο που χαρακτηρίζεται από καθυστερημένη σύγκλειση των κρανιακών ραφών, κοντό ανάστημα και σκελετικές ανωμαλίες^{1,4}. Η διαταραχή αυτή δεν αναγνωρίζεται ως μορφή οστεοπέτρωσης¹.

Μετάλλαξη που αφορά στο γονίδιο LRP5 που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη 5 πρόσφατα συσχετίστηκε με αυξημένη οστική πυκνότητα¹. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη που παράγεται από τους οστεοβλάστες η οποία οδηγεί σε αυξημένη οστική μάζα¹. Η παλαιότερα αναφερόμενη ως επικρατής οστεοπέτρωση τύπου I αποδείχτηκε πρόσφατα ότι οφείλεται σε μεταλλάξεις του LRP5 γονιδίου που οδηγούν σε αυξημένη εναπόθεση οστού από τους οστεοβλάστες και όχι σε διαταραχή της λειτουργίας των οστεοκλαστών¹. Με δεδομένο ότι σήμερα γνωρίζουμε σε μεγάλο βαθμό τη μοριακή και γενετική βάση της οστεοπέτρωσης προτείνεται ως οστεοπέτρωση να καλούνται διαταραχές που αφορούν μόνο στη λειτουργία των οστεοκλαστών και όχι των οστεοβλαστών¹. Έτσι, οι μεταλλάξεις που

αφορούν στο LRP5 γονίδιο και που επηρεάζουν τη δράση των οστεοβλαστών δεν εντάσσονται πλέον στη νόσο αυτή¹.

Πρόσφατα περιγράφηκαν και επίκτητες μορφές οστεοπέτρωσης¹. Οι Whyte και συν. περιέγραψαν σε ένα 12χρονο αγόρι μία μορφή οστεοπέτρωσης με αυξημένη οστική πυκνότητα και ιστολογικά χαρακτηριστικά της νόσου, το οποίο λάμβανε για μεγάλο χρονικό διάστημα θεραπεία με διφωσφονικά². Φαίνεται ότι παράγοντες που διαταράσσουν τη λειτουργία των οστεοκλαστών, όταν χορηγούνται για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, μπορούν να οδηγήσουν σε κλινική εικόνα ανάλογη με αυτή της κληρονομικής οστεοπέτρωσης². Αρκετοί ερευνητές θεωρούν υπεύθυνη τη χορήγηση υπερβολικής δόσης του φραμάκου⁸.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Οι κλινικές εκδηλώσεις της οστεοπέτρωσης ποικίλλουν αντικατοπτρίζοντας τη γενετική ετερογένεια της νόσου¹⁹.

Οι ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο της καρβονικής ανυδράσης εκδηλώνουν τη νόσο κατά την πρώιμη παιδική ηλικία με πολλαπλά κατάγματα, κοντό ανάστημα και αρκετά συχνά νοτική υστέρηση^{1,5}. Παρουσιάζουν επιπλέον νεφρική σωληναριακή οξέωση, δυσλειτουργία κρανιακών νεύρων και ανωμαλίες δοντιών, χωρίς όμως αιματολογικές διαταραχές¹. Η μεταμόσχευση μυελού των οστών

μπορεί να διορθώσει όλες τις διαταραχές εκτός από τη νεφρική σωληναριακή οξέωση, η οποία παραμένει παρά τη μεταμόσχευση¹. Ακτινολογικά παρατηρείται διάχυτη αύξηση στην οστική πυκνότητα με διαπλάτυνση των μεταφύσεων¹ και συχνά ενδοκρανιακή ασβέστωση¹. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι έχει αναφερθεί αυτόματη υποστροφή των ακτινολογικών ευρημάτων στα τέλη της παιδικής ηλικίας⁵.

Οι ασθενείς με διαταραχές στην αντλία πρωτονίων (TCIRG1 γονίδιο) πάσχουν από βαριάς μορφής νόσο που εκδηλώνεται νωρίς στη βρεφική ηλικία^{1,12,18}, πολύ συχνά με σπασμούς λόγω υπασβεσταιμίας¹⁸. Εμφανίζουν διαταραχές της όρασης (αδυναμία προσήλωσης ή νυσταγμός στον 2^ο με 3^ο μήνα ζωής), διόγκωση του μετωπιαίου οστού, ηπατοσπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, παθολογικά κατάγματα, σοβαρή αναιμία, οστεομυελίτιδα, ενώ ο θάνατος επέρχεται συνήθως κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής^{1,5,12}. Δεν έχουν αναφερθεί ασθενείς με ενδιάμεση ή καλοήγη (επικρατή) μορφή της νόσου που να φέρουν μεταλλάξεις στην αντλία πρωτονίων¹². Ακτινολογικά παρατηρείται γενικευμένη αύξηση της οστικής πυκνότητας με κατάργηση της κοιλότητας του μυελού των οστών, ενώ παρατηρούνται και δομικές ανωμαλίες στις μεταφύσεις των μακρών οστών¹.

Οι ασθενείς με την υπολειπόμενη μορφή της νόσου και διαταραχές στο κανάλι μεταφοράς του χλωρίου μπορούν να εκδηλώσουν τη νόσο είτε ως σοβαρή μορφή, στη βρεφική ηλικία, είτε ως «ενδιάμεση» μορφή^{1,12}. Στην πρώτη περίπτωση η νόσος εκδηλώνεται με συμπτώματα και ακτινολογικά ευρήματα ανάλογα με αυτά της νόσου με μεταλλάξεις στο TCIRG1 γονίδιο, ενώ μπορεί να υπάρχουν και νευρολογικές διαταραχές^{1,12}. Είναι δύσκολο να διακρίνει κανείς αν οι νευρολογικές εκδηλώσεις οφείλονται στην εν λόγω μετάλλαξη ή αν είναι δευτεροπαθείς, είτε λόγω των κρανιακών ανωμαλιών που παρακλύουν τη φυσιολογική ροή του ENY είτε ως επακόλουθο της χρόνιας απόφραξης του αναπνευστικού που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς¹². Σε κάποιες μελέτες αναφέρεται ότι στη μορφή αυτή της νόσου η εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς είναι χαρακτηριστική και ανεξάρτητη από την πίεση του οπτικού νεύρου¹⁹. Είναι γεγονός ότι οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά, τόσο κλινικά όσο και απεικονιστικά, για το ενδεχόμενο εμφάνισης νευρολογικών εκδηλώσεων¹². Η αναγνώρισή τους είναι σημαντική για την επιλογή της θεραπευτικής οδού καθώς η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αναμένεται να βελτιώσει τις οστικές διαταραχές, όχι όμως και τις νευρολογικές¹². Στην ενδιάμεση μορφή, η οποία μπορεί επίσης να εκδηλωθεί

στη βρεφική ηλικία, η νόσος προβάλλει ηπιότερα¹. Ακτινολογικά παρατηρείται γενικευμένη αύξηση της οστικής πυκνότητας αλλά λιγότερο εκσεσημασμένη απ' ό,τι στη σοβαρή μορφή¹.

Η επικρατής μορφή της νόσου χαρακτηρίζεται από οστικά άλγη, άλγη στην πλάτη και κατάγματα με συχνές επιπλοκές, οστεομυελίτιδα, παράλυση προσωπικού νεύρου και προβλήματα όρασης και ακοής, λόγω πίεσης κρανιακών νεύρων⁹. Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί και διαγιγνώσκονται σε τυχαίο ακτινολογικό έλεγχο^{5,9}. Με βάση τα κλινικά και τα ακτινολογικά ευρήματα η μορφή αυτή διακρινόταν παλιότερα σε δύο τύπους. Την τύπου I, με γενικευμένη οστεοσκληρυνση ειδικά του κρανίου (πρόσφατες μελέτες δεν την εντάσσουν πλέον στην οστεοπέτρωση), και την τύπου II, με διαταραχές στο κανάλι μεταφοράς του χλωρίου⁹. Η μορφή τύπου I είναι νόσος με πλήρη διεισδυτικότητα, ενώ η τύπου II περιγράφεται ως έχουσα διεισδυτικότητα μεταξύ 60-80%⁵.

Η επικρατής μορφή της νόσου τύπου II πρωτοπεριγράφηκε από τον Albers-Schönberg και είναι η πιο συχνή μορφή οστεοπέτρωσης (επιπολασμός περίπου 5,5/100.000)^{10,14,17}. Σχετίζεται με χαρακτηριστικά ακτινολογικά ευρήματα στους σπονδύλους και στην πύελο και με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων¹, η επούλωση των οποίων φαίνεται να γίνεται με φυσιολογικό τρόπο και ρυθμό⁵. Ακτινολογικά παρατηρείται η εικόνα των οστών μέσα στα οστά, στην πύελο και στα άκρα των μακρών οστών και εικόνα σαν «σάντουιτς» των οστών της σπονδυλικής στήλης λόγω της πάχυνσης των τελικών πλακών των σπονδυλικών σωμάτων ("Rugger-Jersey spine")^{9,10,13}. Μερικές φορές η νόσος εκδηλώνεται με μεγαλύτερη βαρύτητα πλησιάζοντας την υπολειπόμενη μορφή¹.

Στην επικρατή τύπου II μορφή οι βιοψίες οστών καταδεικνύουν αυξημένο αριθμό μεγάλου μεγέθους οστεοκλαστών, χωρίς όμως σημεία ενεργού απορρόφησης οστού¹⁰. Στους ασθενείς ανευρίσκονται σημαντικά αυξημένες τιμές στον ορό της ολικής tartrate-resistant όξινης φωσφατάσης (TRAcP) και του ισοενζύμου BB της κρεατινοκινάσης (CK-BB)^{10,13}. Η TRAcP υπάρχει στον ορό με δύο μορφές, την 5a που παράγεται από φλεγμονώδη μακροφάγα και την 5b που παράγεται από τους οστεοκλάστες¹⁰. Η 5b μορφή είναι ιδιαίτερα αυξημένη τόσο στη μορφή αυτή της οστεοπέτρωσης όσο και σε καταστάσεις με αυξημένη απορρόφηση οστού (καρκίνο του μαστού με οστικές μεταστάσεις, οστεοπόρωση). Το ένζυμο αυτό είναι περισσότερο δείκτης όχι της δραστηριότητας, αλλά του αριθμού των οστεοκλαστών^{10,19}. Με

βάση το γεγονός ότι η μορφή αυτή οστεοπέτρωσης έχει ατελή διεισδυτικότητα, μετρήσεις στον ορό των TRAcP 5b και CK-BB μπορούν να βοηθήσουν στη διάκριση εκείνων των ατόμων που φέρουν μετάλλαξη στο κανάλι του χλωρίου και -από αυτούς- εκείνων που εκδηλώνουν τη νόσο¹⁰. Οι τιμές των TRAcP και TRAcP 5b φαίνεται να έχουν και προγνωστική αξία, καθώς οι ασθενείς με αυξημένες τιμές παρουσιάζουν με μεγαλύτερη συχνότητα κατάγματα¹⁰.

Η μορφή της νόσου που αφορά στο γονίδιο *gl/gi* φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σοβαρή, καθώς ο μοναδικός ασθενής που έχει περιγραφεί πέθανε λίγους μήνες μετά τη γέννηση¹. Για τα ακτινολογικά ευρήματα της μορφής αυτής πολύ λίγα στοιχεία είναι διαθέσιμα¹.

Η εικόνα στο σπινθηρογράφημα των οστών με Tc-99m MDP με αυξημένη πρόσληψη του φαρμάκου διάχυτα από το σκελετό, αλλά και εστιακά στις μεταφύσεις των μακρών οστών και στο παρακείμενο τμήμα των διαφύσεων, αν και χαρακτηριστική της οστεοπέτρωσης εκλαμβάνεται συχνά -λανθασμένα- ως οστεομυελίτιδα⁷.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η καταγωγή των οστεοκλαστών από αιμοποιητικά πρόδρομα κύτταρα τεκμηριώθηκε από μελέτες σε πειραματόζωα όπου η οστεοπέτρωση σε ποντίκι δι-ορθώθηκε με παραβιοτική συνένωση με φυσιολογικό ζώο¹. Αργότερα, η μεταμόσχευση σπληνοκυττάρων από φυσιολογικά νεογνίδια πειραματόζωα σε ποντίκια με τη νόσο είχε ως αποτέλεσμα τη θεραπεία των εκδηλώσεων από τα οστά¹. Επιπλέον, οστεοπέτρωση εμφανίστηκε σε ζώα υγιή μετά από μεταμόσχευση σπληνοκυττάρων προσβεβλημένων από τη νόσο ζώων¹. Τα αποτελέσματα των μελετών σε ποντίκια οδήγησαν στην προσπάθεια θεραπείας βρέφους με βαριά μορφή οστεοπέτρωσης με αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών, παρέμβαση που οδήγησε στην αναστροφή των οστικών και αιματολογικών διαταραχών του παιδιού¹. Μετά το 1977 η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων εφαρμόστηκε επιτυχώς σε μεμονωμένες περιπτώσεις¹⁵. Η λογική αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης συνίσταται στη χορήγηση στον ασθενή πολυδύναμων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων που οδηγούν στη δημιουργία λειτουργικών οστεοκλαστών¹⁷. Το 1994 μία ομάδα ερευνητών ανέφερε τα επιτυχή αποτελέσματα αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων από έναν HLA ταυτόσημο δότη σε 69 ασθενείς¹⁵. Θεραπείες με χορήγηση κορτικοστεροειδών, αυξημένων δό-

σεων καλσιτριόλης και γ-σφαιρίνης αποδείχθηκαν αναποτελεσματικές¹⁵. Υψηλές δόσεις καλσιτριόλης ή γ-σφαιρίνης φάνηκαν να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου και η χορήγηση πρεδνιζόνης να βελτιώνει την αιμοποίηση σε μερικές μόνο περιπτώσεις. Η χειρουργική αποσυμπίεση του οπτικού νεύρου ενδείκνυται σε επιλεγμένες περιπτώσεις για την πρόληψη περαιτέρω διαταραχής στην όραση, εν αναμονή πάντα της μεταμόσχευσης¹⁵.

Οι ασθενείς με οστεοπέτρωση λόγω διαταραχής της αντλίας πρωτονίων είναι αυτοί που κυρίως ανταποκρίνονται στη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων^{4,17}. Σε πρόσφατη μελέτη ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα από την παρακολούθηση 122 μεταμοσχευθέντων ασθενών με αυτόσωμη μορφή της νόσου¹⁵. Η έγκαιρη μεταμόσχευση φάνηκε να προλαμβάνει τις διαταραχές από την όραση και να βελτιώνει το τελικό ύψος¹⁵. Τα καλύτερα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά στην όραση φαίνεται να επιτυγχάνονται με μεταμόσχευση που γίνεται νωρίς (μέχρι την ηλικία των τριών μηνών)¹⁵. Η επίδραση της μεταμόσχευσης στην καμπύλη ανάπτυξης του παιδιού απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Για τη μεταμόσχευση είναι προτιμότερη η ανεύρεση ενός HLA συμβατού δότη¹⁵. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, συνιστάται η διενέργεια της μεταμόσχευσης με μη συμβατό δότη, σταθμίζοντας πάντα την πολύ κακή πρόγνωση της κακοήθους μορφής οστεοπέτρωσης με τους κινδύνους από μία τέτοια παρέμβαση¹⁵. Ο μεγάλος κίνδυνος επιπλοκών σε πολύ πρώιμο στάδιο (πνευμονική υπέρταση, φλεβοαποφρακτική νόσος), αλλά και οι μακροχρόνιες συνέπειες (πολύ κοντό ανάστημα) καθιστούν πολύ δύσκολη την τελική επιλογή¹⁵.

Η επιβίωση χωρίς νόσο μετά τη μεταμόσχευση στους ασθενείς με οστεοπέτρωση είναι μικρή συγκριτικά με αυτή των μεταμοσχευθέντων ασθενών για άλλα νοσήματα. Σύμφωνα με την τελευταία έρευνα της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μεταμόσχευσης (EBMT – European Group for Blood and Marrow Transplantation) η 5ετής επιβίωση αναφέρεται γύρω στο 73% με δότη γενετικά ταυτόσημο και στο 43% από μη ταυτόσημο, με βασική αιτία θνητότητας τις αναπνευστικές επιπλοκές μετά τη μεταμόσχευση¹⁸. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η πνευμονική υπέρταση, που αποτελεί σπάνια επιπλοκή των μεταμοσχεύσεων που διενεργούνται στα πλαίσια άλλων νοσημάτων, όπως της ΟΛΛ, του συνδρόμου Omenn και του λεμφώματος T-κυττάρων, είναι συχνή (29%) στην περίπτωση της αυτόσωμης υπολειπόμενης κακοήθους οστεοπέτρωσης¹⁸. Η επιπλοκή αυτή έχει υψηλή θνητότητα¹⁸.

Στην περίπτωση επιτυχούς μεταμόσχευσης είναι αναγκαία η στενή παρακολούθηση των ασθενών, με ιδιαίτερη έμφαση στην ψυχοκινητική εξέλιξη, την όραση και την οδοντοφυΐα του παιδιού¹⁵. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν τη χρησιμότητα βιοχημικών δεικτών για τη σωστή παρακολούθηση όπως του TRAcP5b και του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης¹⁶. Η μείωση της τιμής του TRAcP5b μετά τη μεταμόσχευση φαίνεται να αντικατοπτρίζει την επιτυχή αντικατάσταση των μη λειτουργικών οστεοκλαστών από λειτουργικούς¹⁶. Παράλληλα η μείωση των τιμών του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης φαίνεται να σχετίζεται με επιπλοκές της μεταμόσχευσης.

Σήμερα, η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, έγκαιρα, εξακολουθεί να παραμένει η μόνη αποτελεσματική θεραπεία.

Osteopetrosis

E. Lagona-Stathi, E. Atsali

(Ann Clin Paediatr 2007, 54(1):33-40)

Osteopetrosis is a heterogeneous group of heritable conditions in which a defect in bone resorption by osteoclasts exists. The disease is associated with increased skeletal mass due to abnormally dense bone. A century ago, Albers-Schönberg, a German radiologist, described the radiographic findings in a 26-year old man with increased bone density and multiple fractures. Since then many types of the disease have been described and in 1963 Worth introduced the term osteopetrosis because of the dense, rock-like appearance of the bone.

Before the identification of changes in genes that affect the function of osteoclasts, osteopetrosis could be categorized only on the basis of clinical aspects of the three primary types: infantile or "malignant" osteopetrosis inherited in an autosomal recessive inheritance pattern; "intermediate" autosomal recessive osteopetrosis; and autosomal dominant osteopetrosis. Nowadays this classification has been changed, as the molecular base of the disease was subsequently defined. The incidence of autosomal recessive osteopetrosis is approximately 1 in 300.000 births, but is almost 10 times as high in Costa Rica.

Generalized osteosclerosis is apparent radiographically often with a "bone-within-a-bone" appearance; transverse radiolucent bands may be observed and it may be difficult to discern the marrow cavity. In severely affected patients the medullary cavity is filled with new endochondrial bone. This abnormality contributes to the brittleness of bone in osteopetrosis. The decrease in osteoclast activity also affects the shape and structure of

bone by altering the capacity to remodel during growth. In severe forms of osteopetrosis, the insufficient bone marrow cavity cannot support adequate hematopoiesis. The result is extramedullary hematopoiesis which causes hepatosplenomegaly. The children can have cranial nerve dysfunction and visual deficits, which are often evident at birth or within the first several months of life. Thrombocytopenia, anemia and infectious complications commonly cause death within the first decade of life. In less severe forms of osteopetrosis, patients have a normal life expectancy, but the brittle bone frequently fractures, particularly in autosomal dominant osteopetrosis.

The allogenic bone marrow transplantation is a prompt treatment for severe osteopetrosis and can correct the bony and hematologic manifestations in children.

Key words: osteopetrosis, osteosclerosis, Albers-Schönberg disease.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Osteopetrosis. N Engl J Med 2004; 351:2839-49.
2. Whyte MP, Wenkert D, Clements K. Bisphosphonate – induced osteopetrosis. N Engl J Med 2003; 349:457-63.
3. Miyamoto T, Suda T. Differentiation and function of osteoclasts. Keio J Med 2003; 52:1-7.
4. Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. Nature reviews/ Genetics 2003; 4:638-49 [www.nature.com/reviews/genetics].
5. Filho AM, de Castro Domingos A. Osteopetrosis – a review and report of two cases. Oral Diseases 2005; 11:46-49.
6. Felix R, Hofstetter W, Cecchini MG. Recent developments in the understanding of the pathophysiology of osteopetrosis. Eur J Endocrinol 1996; 134:143-56.
7. Al Kandari FA, Kazem NA, Collier D. Osteopetrosis: a potential mimic of osteomyelitis on three-phase bone scintigraphy. Clin Nucl Med 2003; 28:54-55.
8. Plotkin H. Bisphosphonates in children with bone diseases. N Engl J Med 2003; 349:2068-71.
9. Van Hul E, Gram J, Bollerslev J. Localization of the gene causing autosomal dominant osteopetrosis type I to chromosome 11q12-13. J Bone Miner Res 2002; 17:1111-1117.
10. Alatalo SL, Ivaska KK, Waguespack SG, Econs MJ. Osteoclast – derived serum tartrate – resistant acid phosphatase 5b in Albers – Schönberg disease

- (type II autosomal dominant osteopetrosis). *Clin Chem* 2004; 50:883-890.
11. *Ramirez A, Faupel J, Goebel I.* Identification of a novel mutation in the coding region of the Grey-Lethal Gene OSTM1 in human malignant infantile osteopetrosis. *Hum Mutat* 2004; 23:471-476.
 12. *Frattini A, Pangrazio, Susani L.* Chloride channel CICN7 mutations are responsible for severe recessive dominant and intermediate osteopetrosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1740-47.
 13. *Waguespack SG, Koller DL, White KE.* Chloride channel 7 (CICN7) gene mutations and autosomal dominant osteopetrosis type II. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1513-1518.
 14. *Gerritsen EJA, Vossen JM, Van Loo IHG.* Autosomal recessive osteopetrosis: variability of findings at diagnosis and during the natural course. *Pediatrics* 1994; 93:247-253.
 15. *Driessen GJA, Gerritsen EJA, Fischer A.* Osteopetrosis. Long term outcome of haematopoietic stem cell transplantation in autosomal recessive osteopetrosis: an EBMT report. *Bone Marrow Transpl* 2003; 32:657-663.
 16. *Chen CJ, Chao TY, Chu DM.* Osteoblast and osteoclast activity in a malignant infantile osteopetrosis patient following bone marrow transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26:5-8.
 17. *Bruder E, Stallmach T, Peier K.* Osteoclast morphology in autosomal recessive malignant osteopetrosis due to a TCIRG1 gene mutation. *Pediatr Pathol Mol Med* 2003; 22:3-9.
 18. *Stewart CG, Pellier I, Mahajan A.* Severe pulmonary hypertension: a frequent complication of stem cell transplantation for malignant infantile osteopetrosis. *Br J Haematol* 2004; 124:63-71.
 19. *Taranta A, Migliaccio S, Recchia I.* Genotype – phenotype relationship in human ATP6i – dependent autosomal recessive osteopetrosis. *Am J Pathol* 2003; 162:57-68.
 20. *Henriksen K, Gram J, Scaller S.* Characterization of osteoclasts from patients harboring a G215R mutation in CIC-7 causing autosomal dominant osteopetrosis type II. *Am J Pathol* 2004; 164:1537-1545.
 21. *Van Hul W, Vanhoenacker F, Balemans W, Sanssens, De Scepper AM.* Molecular and radiological diagnosis of sclerosing bone dysplasia. *Eur J Radiol* 2001; 40:198-207.