

Psykomotorisk retardering på baggrund af malign infantil osteopetrose

Læge Malene S. Heidemann, læge Anders J. Schou, overlæge Maria Kibæk & overlæge Bendt B. Jacobsen

Odense Universitetshospital, Pædiatrisk Afdeling H

Resume

Malign infantil osteopetrose (MIOP) er en sjælden arvelig sygdom, som skyldes nedsat osteoklastfunktion. Sygdommen debuterer inden for første leveår med recidiverende infektioner, nedsat syn, dårlig trivsel og påvirket knoglemarvsfunktion. Senere ses neurologiske symptomer og sluttelig mors. Knoglemarvstransplantation er den eneste kurative behandling. Vores patient har MIOP med de første symptomer i en alder af tre uger. Han blev diagnosticeret, da han var 11 måneder gammel og blev knoglemarvstransplanteret med succes, da han var 14 måneder gammel, hvorefter sygdommens progression blev standset.

Osteopetrose er en sjælden arvelig sygdom, som præsenterer sig i en af tre former: malign infantil osteopetrose (MIOP), intermediær osteopetrose med autosomal recessiv og adult (benign) osteopetrose med autosomal dominant arvegang. Fælles for alle former er, at osteoklastfunktionen er nedsat, hvilket medfører sklerosering af knoglerne, forsnævring af foraminae og formindskelse af marvkaviteten, som igen leder til nedsat knoglestyrke, kompression af nerver og knoglemarvsinsufficiens [1, 2]. Osteopetrosesygdommene dækker et spektrum fra den dødelige MIOP til mildere tilstande med øget tendens til osteomyelit. MIOP er en meget sjælden sygdom (< 1/100.000). Nedenfor beskrives sygdomsforløbet hos en dreng med sygdommen.

Sygehistorie

En tre uger gammel dreng blev indlagt med trivselsproblem og cyanosetilfælde. Han havde ved indlæggelsen hepatomegali, infektion i anden tå bilateralt, højresidig lyskebrok og et væggtab på 200 g fra en fødselsvægt på 4.550 g. Paraklinisk var der normal hæmatologi samt normale væske- og infektionstal. Der var ikke cyanosetilfælde, men dårlig sutteteknik. Han kom i trivsel med tilskud af modermælkserstatning og blev udskrevet. Da han var seks måneder gammel, faldt han fra en skræstol og blev indlagt med smertebetinget bevægeindskrænkning i nakken. Dagen efter var han smertefri og blev udskrevet.

Da han var ti måneder gammel, blev patienten set i børne-neurologisk regi pga. forsinket udvikling svarende til seks måneder. Man fandt hypotoni, stort hovedomfang (+ 3 standardafvigelse (SA)) med *frontal bossing*, hypertelorisme, kort

nakke med nedsat bevægelighed og forhornede områder under tåneglene (**Figur 1**). Røntgen af columna viste osteosklerotiske knogler, barnet blev umiddelbart herefter indlagt til yderligere udredning. Ved indlæggelsen var han bleg og havde højresidig facialispause under gråd. Røntgen af hele skelettet viste osteosklerotiske knogler. Magnetisk resonansskanning viste hydrocefalus, aquaduktstenose, snævert foramen magnum men normalt udseende parenkym. Paraklinisk fandtes anæmi (Hb 5,4) og trombocytopeni (133). Ca⁺⁺ og 25-OH-vitamin-D var normal, men parathyroideahormon og 1,25-OH-vitamin-D var markant forhøjede som reaktion på den nedsatte Ca-frigivelse fra knoglerne. *Dual energy X-ray absorptiometry*-skanning viste markant forhøjet knogletæthed (+ 3 SA). Øjenlæge påviste begyndende opticus atrofi, ørelæge påviste serøs otitis media, men normal hørelse. Barnet blev undersøgt for kendte genetiske mutationer, uden at sådanne blev fundet.

Patienten fik foretaget en vanskelig (pga. den lille marvkaviteten), men vellykket allogen knoglemarvstransplantation (KMT) i en alder af 14 måneder. Den uhensigtsmæssige knoglemodellering blev bremset (*bone mineral density* faldt fra + 3 SA til + ½ SA efter 1½ år), marvfunktionen blev reetableret, og der tilkom ikke yderligere nervekompression. Der blev foretaget operativ opticusdekompression, og patienten bevarede nogen synsfunktion. Patienten udviklede sig betydeligt psykomotorisk og indhentede næsten det forsinkede.

Diskussion

Patienter med MIOP præsenterer sig oftest kort efter fødslen



Figur 1. Patienten på diagnositidspunktet (bragt med forældrenes tilladelse).

med manglende trivsel, infektioner, blødninger, pancytopeni pga. svigtende knoglemarvsfunktion og ekstramedullær hæmopoiese med hepato- og splenomegali. Senere tilkommer væksthæmning, proptose, blindhed, døvhed og hydrocefalus [1, 2]. Uden behandling dør børn med MIOP inden for de første leveår. Kraniets facon med parietal og frontal *bossing* er karakteristisk for patienter med MIOP (Figur 1). Sygdommen diagnosticeres ofte, når forsnævring af kranielle foraminae medfører neurologiske udfaldssymptomer [4]. En vellykket KMT medfører normalisering af osteoklastfunktionen, og er den eneste kurative behandling [3, 4]. Tidlig diagnostik er vigtig, idet chancen for vellykket KMT er bedre, jo mindre fremskreden sygdommen er pga. den stadige formindskelse af marvkviteten, som komplicerer KMT [3, 5]. De neurologiske symptomer pga. af kompression af kranienner og/eller medulla er oftest irreversible og kan progrediere trods vellykket KMT. Operativ dekompression kan derfor være nødvendig [4]. Vellykket kirurgi kan medvirke til at bevare funktion som i den aktuelle sygehistorie. Endelig kan der være øget risiko for frakturer på grund af den ændrede knoglestruktur [4].

I den præsenterede sygehistorie blev diagnosen stillet relativt sent. Imidlertid er de tidlige symptomer diffuse og ikke helt karakteristiske for MIOP, hvorfor sammenhængen forblev uerkendt. På diagnosetidspunktet var udseendet præget af frontal *bossing* og facialispærese (Figur 1), som sammen med anæmi giver vigtige fingerpeg om diagnosen.

Summary

Malene S. Heidemann, Anders J. Schou, Maria Kibæk & Bendt B. Jacobsen:

Delayed psychomotor development caused by malignant infantile osteopetrosis

Ugeskr Læger 2009;171(7):534

Malignant infantile osteopetrosis (MIOP) is a hereditary bone disorder caused by osteoclastic dysfunction. Within the first year of life affected children present with recurrent infections, vision impairment, failure to thrive, bone marrow failure, and at later stages neurological deficits and ultimately death. Bone marrow transplant (BMT) is the only curative treatment. We present a patient with MIOP, who showed the first symptoms at three weeks of age, and the disease was diagnosed at 11 months of age. The boy had a successful BMT after which the delayed psychomotor development improved.

Korrespondance: *Malene S. Heidemann*, Pædiatrisk Afdeling H, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C.
E-mail: msheidemann@dadlnet.dk

Antaget: 7. januar 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Osteopetrosis. N Engl J Med 2004;351:2839-49.
2. Carolino J, Perez JA, Pupa A. Osteopetrosis. Am Fam Physician 1998;57:1293-6.

3. Cheow HK, Steward CG, Grier DJ. Imaging of malignant infantile osteopetrosis before and after bone marrow transplantation. *Pediatr Radiol* 2001;31:869-75.
4. Wilson CJ, Vellodi A. Autosomal recessive osteopetrosis: diagnosis, management, and outcome. *Arch Dis Child* 2000;83:449-52.
5. Kapelushnik J, Shalev C, Yaniv I et al. Osteopetrosis: a single centre experience of stem cell transplantation and prenatal diagnosis. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:129-32.