

# دانشور

## پزشکی

# بیماری میکرولیتیاژ آلوئولی همراه با استئوپتروز

نویسندگان: دکتر پوپک ایزدی<sup>۱\*</sup>، دکتر بابک ایزدی<sup>۲</sup>، دکتر مریم امینی<sup>۳</sup> و دکتر مجید کیوانی<sup>۴</sup>

۱. استادیار گروه گوش و حلق و بینی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد
۲. استادیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
۳. استادیار گروه بیماری‌های عفونی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد
۴. پزشک عمومی

مسئول:

نویسنده

Email: popakizadi@yahoo.com

### چکیده

مقدمه: بیماری میکرولیتیاژ آلوئولی یک بیماری نادر ریوی است که با ارتشاح منتشر و دو طرفه آلوئول‌ها توسط سنگ‌های ظریف کلسیم فسفات، که کالکواسفریت نامیده می‌شوند، مشخص می‌شود. اتیولوژی و پاتوژنز بیماری نامشخص است. استئوپتروز شامل گروه هتروژنی از بیماری‌های ارثی است که با نقص در بازجذب استخوان‌ها توسط استئوکلاست‌ها مشخص می‌شود.

مواد و روش‌ها: در این مقاله به معرفی بیماری می‌پردازیم که بیماری میکرولیتیاژ آلوئولی همراه با استئوپتروز داشت که به صورت تصادفی به دلیل دانسیته بالای استخوانی و استئواسکلروز ژنرالیزه در عکس قفسه سینه بیمار مورد شک قرار گرفت. همراهی این دو بیماری تاکنون در مقالات گزارش نشده است.

نتایج: با توجه به ناشناخته بودن اتیولوژی هر دو بیماری و مطرح بودن مسأله ژنتیکی و نیز وجود هیپرکلسمی در بیمار که می‌تواند به عنوان عامل اتیولوژیک مطرح باشد، معرفی بیمار حائز

دوماهنامه علمی -

پژوهشی

دانشگاه شاهد

سال شانزدهم - شماره ۸۰

اردیبهشت ۱۳۸۸

وصول: ۸۶/۱۱/۲۳

آخرین اصلاحات: ۸۷/۱۲/۸

پذیرش: ۸۷/۱۲/۲۱

اهمیت است.

واژه‌های کلیدی: میکرولیتیاژ آلوئولی، استئوپتروز، هیپرکلسمی

### مقدمه

میکرولیتیاژ آلوئولی یک بیماری ایدیوپاتیک نادر است که با وجود میکرولیت‌ها در آلوئول‌های ریوی مشخص می‌شود. این بیماری نخستین بار توسط فردریش (Friedrich) در سال ۱۸۵۶ و سپس هاربیتز (Harbitz) در سال ۱۹۱۸ گزارش گردید [۱و۲].

تاکنون ۲۰۰ مورد از این بیماری در سراسر جهان گزارش شده است، اما همچنان اتیولوژی و پاتوژنز ناشناخته است و درمان مؤثری ندارد. استئوپتروز یک دیسپلازی نادر استخوانی است که ناشی از نقص در عملکرد استئوکلاست‌ها و در نتیجه باقی ماندن غضروف کلسیفیه شده و استخوان اولیه است. این بیماری نخستین بار توسط یک رادیولوژیست

۳۸/۵ درجه سانتی‌گراد و تکیکارد بود. در سمع ریه‌ها، رال‌های پراکنده در سراسر ریه به‌ویژه در قاعده ریه‌ها شنیده می‌شد. سופل سیستولیک در نزدیک آپکس قلب شنیده می‌شد. معاینه نورولوژیک طبیعی بود.

از نظر پاراکلینیک: اندکس‌های خونی در حد طبیعی بودند. آنالیز ادراری و تست‌های کارکرد کلیه در حد طبیعی بود. میزان کلسیم خون در آزمایش‌های متوالی، بالاتر از حد طبیعی گزارش شد ولی هیپرکلسیوری نداشت. تست توبرکولین منفی بود. بررسی گازهای شریانی (ABG) به دلیل تاکی پنه بیمار، آکالوز تنفسی نشان می‌داد.

در اسپرومتری کاهش ظرفیت انتشاری ریوی وجود داشت. رنگ آمیزی اسید فاست و لاواژ برونکوالوئولار برای مایکوباکتریوم توبرکولوزیس منفی بود.

در رادیوگرافی قفسه سینه بیمار، علاوه بر نمای رتیکولوندولر منتشر در هر دو ریه، دانسیته بالای استخوانی در ستون فقرات و دنده‌ها مشاهده گردید که براساس آن احتمال استئوپتروز برای بیمار مطرح شد (شکل ۱). در همین راستا گرافیهای جمجمه‌ای و ستون مهره‌ای درخواست گردید که افزایش دانسیته استخوانی و استئواسکلروز ژنرالیزه در تمام استخوان‌ها، خصوصاً در جمجمه و مشخصاً در قاعده آن و نیز در ستون فقرات دیده شد (شکل ۲ و ۳). در اسپیراسیون بیوپسی، مغز استخوان به طور غیرطبیعی با اسپونژیوزای اولیه و فیروز پر شده بود که تشخیص استئوپتروز را تأیید کرد.

آلمانی بنام آلبرت شونبرگ (Albers Schonberg) در سال ۱۹۰۴ گزارش شد و در سال ۱۹۲۶ توسط کرشنر (Kershner) استئوپتروز نام گرفت.

شیوع دقیق آن مشخص نیست اما حدوداً یک در ۲۰۰/۰۰۰ تخمین زده می‌شود. دو فرم اساسی برای این بیماری شناخته شده است:

یکی فرم اتوزوم غالب یا نوع خوش خیم آن که ممکن است بی‌علامت یا باعلائم مختصر باشد و معمولاً عمر طبیعی دارند و نوع دیگر اتوزوم مغلوب یا بدخیم است که عموماً در دوران شیرخوارگی و ابتدای طفولیت کشنده است [۳، ۴، ۵]. انواع بینابینی یا آتی پیک بیماری نیز گزارش شده‌اند که توارث اتوزوم مغلوب دارند. تظاهرات بالینی آن بسیار متغیر است. تظاهرات رادیولوژیک شامل استئواسکلروز ژنرالیزه است و تشخیص استئوپتروز نیز معمولاً با یافتن استخوان‌های متراکم در رادیوگرافی داده می‌شود و با بیوپسی از مغز استخوان تأیید می‌شود.

در این مقاله یک مورد بیمار مبتلا به میکرولیتیاژ آلوئولی معرفی می‌شود که پسر بچه ۸ ساله ایست که با علائم تنفسی به صورت سرفه بدون خلط و تنگی نفس پیشرونده از دو ماه قبل مراجعه کرده بود. نکته جالب در این مورد، علاوه بر خود بیماری، همراهی با استئوپتروز است که در بررسی مقالات تاکنون مورد مشابهی گزارش نشده است. اتیولوژی هر دو بیماری ناشناخته است و مسأله ژنتیکی برای آن‌ها مطرح است. همچنین همراهی هیپرکلسمی به‌عنوان عامل اتیولوژیک یا مستعدکننده مطرح شده است.

### معرفی بیمار

بیمار پسر بچه ۸ ساله‌ای است که با مشکلات تنفسی به صورت سرفه بدون خلط و تنگی نفس پیشرونده از دو ماه قبل مراجعه کرد. بیمار حاصل ازدواج فامیلی و زایمان ترم طبیعی بوده و برای اولین بار به بیمارستان مراجعه کرده بود. از نظر ظاهری، بی‌حال و کاشکتیک بود، گونه‌های برجسته و چشم‌های بیرون زده از حدقه و دیسترس تنفسی خفیف داشت. در معاینه: درجه حرارت

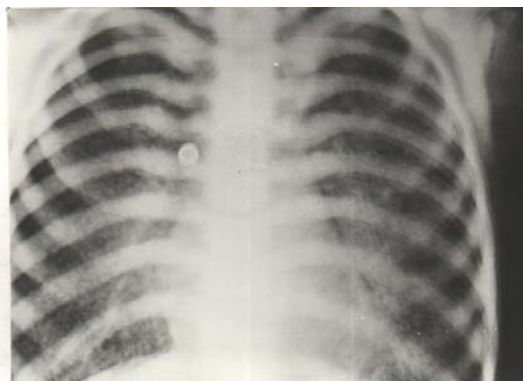
در مقاطع پارافینی از بیوپسی برونکوسکوپیک ریه که با هماتوکسیلین و انوزین رنگ آمیزی شد اجسام لامینه کلسیفیه کروی در لومن آئولها دیده شد که تشخیص کلسیفیکاسیون برونکیال را تأیید کرد. برای بیمار CT اسکن مغزی با و بدون کنتراست درخواست گردید که کلسیفیکاسیون وسیع در لیگمان پتروکلینوئید و قسمت‌هایی از تتوریوم در محل چسبیدن آن به لیگمان پتروکلینوئید در اطراف هیاتوس تتوریوم گزارش شد.

اکوکاردیوگرافی بیمار نیز رگورژیتاسیون خفیف دریچه‌های میترا و تری کوسپید و کلسیفیه بودن لت قدامی دریچه میترا را گزارش کرد. در اودیومتری بیمار افت شنوایی هدایتی دیده شد که در مطابقت با معاینه بالینی، اوتیت میانی با افیوزن را مطرح می‌ساخت. بیمار تحت درمان‌های حمایتی جهت کنترل عفونت ریوی، اکسیژن تراپی و رژیم کم کلسیم قرار گرفت.

### بحث

این بیمار تظاهرات هر دو بیماری میکرولیتیاژ آئولوی و استئوپتروز را داشت. بیماری میکرولیتیاژ آئولوی یک بیماری نسبتاً نادر با اتیولوژی و پاتوژنز ناشناخته است که با کلسیفیکاسیون آئولها و عدم تطابق علایم بالینی با یافته‌های رادیوگرافیک مشخص می‌شود. مکانیسم‌های احتمالی مطرح شده شامل خطای متابولیکی ناشی از نقص آنزیمی در سلول‌های آئولوی و رسوب نمک‌های کلسیمی، پاسخ التهابی هیپرایمیون به محرک‌های مختلف و اینرمالیتی اکتسابی در متابولیسم کلسیم و فسفر است که هیچ کدام اثبات نشده است [۶ و ۷]. توارث اتوزوم مغلوب در این بیماری گزارش شده و ۵۰ درصد موارد، فامیلیال هستند [۸ و ۹].

در بیش از نیمی از بیماران علامتی وجود ندارد. سرفه بدون خلط و تنگی نفس شایع‌ترین تظاهرات بالینی هستند و اغلب در مراحل پیشرفته بیماری دیده می‌شوند. در رادیوگرافی قفسه سینه دانسیته‌های کلسیفیه میکروندولر دو طرفه به نام میکرولیت یا کالکواسفریت دیده می‌شود. کلسیفیکاسیون در قاعده ریه‌ها مشخص تر



شکل ۱. گرافی قدامی خلفی قفسه سینه بیمار معرفی شده که علاوه بر کلسیفیکاسیون وسیع و منتشر در هر دو ریه، افزایش دانسیته استخوانی در دنده‌ها را نشان می‌دهد.



شکل ۲. گرافی جمجمه بیمار معرفی شده که استئواسکلروز را به خصوص در قاعده جمجمه نشان می‌دهد.



شکل ۳. گرافی قدامی خلفی و جانبی ستون مهره‌های بیمار معرفی شده که افزایش یکنواخت دانسیته مهره‌ها را نشان می‌دهد.

خانواده و پدر و مادر که نسبت فامیلی دارند، این فرم نیز کنار گذاشته می‌شود.

در طبقه‌بندی انجام شده بیمار ما در نوع بینابینی قرار می‌گیرد که به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد ولی نقص ژنتیکی قابل شناسایی پیدا نشده و متشکل از اشکال آتی پیک بیماری است و علائم شدید مانند درگیری مغز استخوان، پان سیتوپنی و هپاتواسپلنومگالی را نداشت.

درمان شناخته شده و مؤثری برای میکرولیتیاژ آلئولی معرفی نشده است. استروئیدتراپی و لاواژ برونکوالئولار در بهبودی بالینی و رادیوگرافی تأثیری نداشته است.

برای استئوپتروز نیز درمان‌های متعددی پیشنهاد شده که شامل تجویز هورمون پاراتیروئید، دوز بالای کلسی‌تریول همراه با رژیم کم کلسیم، دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئید، درمان با گامااینترفرون نو ترکیب انسانی و پیوند مغز استخوان آلون است [۱۳، ۱۶].

در این بیمار نیز با توجه به این که در حال حاضر مشکل اساسی متوجه مسائل تنفسی ناشی از میکرولیتیاژ آلئولی بود و متاسفانه درمان مؤثری وجود ندارد، اقدامات حمایتی مثل کنترل عفونت و اکسیژن‌تراپی انجام شد و رژیم کم کلسیم جهت هیپرکلسمی بیمار تجویز شد و از نظر استئوپتروز با توجه به این که مدت زیادی از تشخیص بیماری نمی‌گذرد و رده‌های خونی کاهش نیافته‌اند، لازم است که بیمار تحت نظر باشد و در صورت بروز درگیری مغز استخوان و عوارض ناشی از آن، اقدامات مقتضی بعمل آید.

### منابع

- 1- Ortakoylu G, ketenci A. Pulmonary alveolar microlithiasis. Turk J resp.2006; 7 (1): 34-7.
- 2- Sosman MC, Dodd GD, Jones DW. The familial occurrence of pulmonary alveolar microlithiasis. AJR 1957; 77: 947-50.
- 3- Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Osteopetrosis. N Engl J Med 2004; 351 (27): 2839 – 49.
- 4- Gerritsen EJA. Autosomal recessive osteopetrosis. Variability of findings at diagnosis and during natural Course. Pediatr 1994; 93: 247 – 53.

است. خصوصیات رادیوگرافیک کلاسیک برای میکرولیتیاژ آلئولی تشخیصی است [۱۰].

متوسط سنی بروز بیماری بین ۳۰ و ۴۰ سالگی است، در حالی که بیمار ما ۸ سال داشت و همچنین با علائم پیشرونده بیماری مراجعه کرد. وجود هیپرکلسمی نیز در آزمایش‌های بیمار، می‌تواند به‌عنوان عامل ایتولوژیک یا تسریع‌کننده بروز علائم بیماری مطرح باشد.

هیستوپاتولوژی کالکواسفریت‌های داخل آلئول به صورت رسوبات لایه‌ای کلسیم فسفات نشان می‌دهد [۱۱ و ۱۲].

استئوپتروز شامل گروه هتروژنی از بیماری‌های ارثی است که با نقص در باز جذب استخوانی توسط استئوکلاست‌ها شناخته می‌شوند. تظاهرات بالینی این بیماری بسیار متغیر است. تأخیر رشد، فلج اعصاب کرانیال از جمله عصب بینایی، اکولوموتور و فاسیال به دلیل رشد زیاد استخوان‌های جمجمه و تنگی سوراخ‌های جمجمه‌ای، تأخیر در رویش دندان‌ها، اختلال هماتوپوئز و یا هماتوپوئز اکسترامدولری (آنمی، هپاتواسپلنومگالی، پان سیتوپنی)، مستعد بودن به عفونت و اختلالات نورولوژیک، استخوان‌های شکننده و شکستگی‌های مکرر، افت شنوایی، استرایسیم و هیدروسفالی از علائم این بیماری هستند. بیماران با درگیری کم ممکن است بی علامت باشند [۱۳-۱۶]. بیماری به انواع بدخیم، خوش‌خیم و بینابینی تقسیم می‌شود.

نوع بدخیم بیماری که اتوزوم مغلوب است با شروع در ابتدای طفولیت و شدت علائم زیاد مشخص می‌شود، در بیمار ما به دلیل عدم وجود علائم شدید از جمله درگیری مغز استخوان و پان سیتوپنی و هپاتواسپلنومگالی و عدم ظهور علائم بالینی واضح در ابتدای طفولیت، فرم بدخیم کنار گذاشته می‌شود.

علائم رادیولوژیک و آزمایشگاهی و بالینی بیمار تا حدی منطبق بر نوع خوش‌خیم بیماری است که از نوع اتوزوم غالب است، ولیکن با عدم درگیری سایر فرزندان

- 12- Bogart SD. Disseminated pulmonary calcinosis with pulmonary alveolar microlithiasis. *Ny state J Med* 1980; 80: 1283 – 4.
- 13- Chan ED, Morales DV, Welsh CH. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1654 – 69.
- 14- Puy MC, Rodriguez-Arias JM. Lung Calcifications and chronic kidney Failure. *Arch of bronchopneumology* 2007; 43 (6): 349 – 51.
- 15- Charles JM, Key LL. Developmental Spectrum of children with congenital osteopetrosis. *J Pediatr* 1998; 132: 371 – 4.
- 16- Abinum M. Importance of neurological assessment before bone marrow transplantation for osteopetrosis. *Arch Dis Child* 1999; 91: 273 – 4.
- 5- Steward CG. Neurological aspects of osteopetrosis. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2003; 29: 87-97.
- 6- Barbolini G, Rossi G. Pulmonary alveolar microlithiasis. *N Engl J Med* 2002; 347 (1): 69 – 70.
- 7- Mariotta S, Ricci A, Papale M. Pulmonary alveolar Microlithiasis: Report of 576 cases published in the literature. *Sarcoidosis vasc Diffuse lung Dis* 2004; 21 (3):173 – 81.
- 8- Karna G, Tanyol E, Gocmen A. Pulmonary alveolar microlithiasis (a case report). *Turk J Pediatr* 1988; 30: 61-7.
- 9- Coskunsel M, Senyigit A, Buyuk bayram H. Familyer pulmoner alveolar mikrolitiazis. *Solunum Hastaliklari* 1997; 8: 475- 83.
- 10- Sicenica T, Fiehler PC. A patient with palpitation and bilateral pulmonary infiltrate. *Chest* 2001; 119: 1951 -2.
- 11- Palombini BC, da Silva porto N, Wallah Cu. Bronchopulmonary lavage in alveolar microlithiasis. *Chest* 1981; 80: 242 -3.

دکتر پویک ایزدی و همکاران