

## OSTEOPETROZA: PREZENTARE DE CAZ

### OSTEOPETROSIS: CASE PRESENTATION

**Rotaru Larisa, Liliana Groppa, Ala Pascari-Negrescu, Rodica Pascal**

*Clinica Medicală nr.5, Clinica Medicală nr.4 USMF "N. Testemițanu"  
Secția nefrologie IMSP Spitalul Clinic Republican*

#### Summary

We have presented a patient that shows clinical picture, laboratory and instrumental data characteristic for two distinctive pathological entities: osteopetrosis and chronic glomerulonephritis in CKD stage V. Congenital calcium and phosphorus metabolism disturbances have prepared the basis for glomerular disease development and progression. Lack of treatment options in the management of the main pathology limits significantly the medical efforts in the patients' status correction.

#### Introducere

„Boala oaselor de marmură” (sinonime: osteoscleroză congenitală, displazie hiperostotică, osteopetroză, boala Albers-Schonberg) este o maladie în care în majoritatea oaselor scheletului se produce o cantitate crescută de substanță compactă, asociată cu dezvoltarea unui țesut osos dens în canalul medular. În articolul este prezentat un caz clinic al maladiei rare – „boala oaselor de marmură” (care este un sindrom clinic caracterizat prin insuficiența osteoclastelor de a resorbi osul, ce se manifestă prin sinteza unei cantități crescute de substanță compactă în canalul medular, oasele devenind mai puțin elastice, fragile) asociate cu glomerulonefrită cronică. Este prezentat și un reviu al literaturii despre această afecțiune.

#### Obiectiv

Prezentarea cazului clinic maladiei rare – osteopetroza (boala Albers-Schonberg).

#### Rezultate

Pentru prima dată boala a fost descrisă de către radiologul chirurgul german N.E. Albers-Schönberg în 1904. Se întâlnește foarte rar, dar comparativ cu alte boli care sunt însoțite de hiperostoză, este descrisă mai amănunțit (peste 300 de cazuri). Totuși, studii epidemiologice confirmatoare lipsesc. Etiologia este necunoscută. Boala este referită grupului de displazii mezenchimale ale scheletului. Se caracterizează prin schimbări profunde ale metabolismului de fosfor și calciu. Creșterea cantității de substanță compactă a osului este legată de capacitatea mezenchimului să rețină o mai mare cantitate de săruri decât în normă. În zonele de osificare endostală și enhondrală se dezvoltă un exces de țesut sclerosat.

*Patogenie.* Celulele osoase, modelarea, remodelarea osului: osteoblastele sintetizează matricea osoasă, compusă predominant din collagen de tip I, descrisă în toate suprafețele formatoare de os. Osteoblastele sunt de origine fibroblastică. Matricea extracelulară înconjoară unele osteoblaste, care devin osteocite, cu rol critic în remodelarea osului. Osteoclastele derivă din linia celulară albă, se pot atașa de matricea osoasă și determină un compartiment de acidifiere. Acidifierea osoasă promovează solubilizarea mineralului osos. Remodelarea și modelarea osului diferă. Remodelarea implică modificarea formei generale a osului și este importantă în copilărie și adolescență. Modelarea

este procesul prin care cavitatea medulară se extinde pe măsură ce oasele cresc în lungime și diametru. Lipsa remodelării stă la baza insuficienței hematopoietice în osteopetroză. Remodelarea implică degradarea osului, a structurii osoase preexistente, și înlocuirea cu os nou sintetizat. Se disting 2 forme de osteopetroză: precoce (autosomal-recesivă) - apare la o vârstă fragedă, are evoluție malignă, deseori cu sfârșit letal; tardivă (autosomal-dominantă) - evoluează mai benign.

Boala oaselor de marmură de obicei se manifestă din copilărie. În forma precoce a acestei maladii fața pacienților prezintă un aspect caracteristic: este lată, cu ochii larg-dispuși, rădăcină nazală deprimată, nările sunt răsfrânte, buzele groase. În cadrul acestei maladii pot apărea - hidrocefalie, hiperpilozitate pe corp, diateză hemoragică, afectări multiple osoase, în forma tardivă, însă, implicarea osoasă este de obicei limitată. Sunt frecvente cazurile de afectare familială. Simptoamele, ce-l determină pe pacient să se adreseze la medic, sunt durerea în extremități, oboseală în timpul mersului. Se pot dezvolta deformări și fracturi patologice ale oaselor membrului. La inspecția pacienților nu sunt remarcate anomalii în dezvoltarea fizică. Examenul radiologic relevă faptul că toate oasele scheletului (tubulare, coaste, oasele pelviene, baza craniului, corpurile vertebrale) au structură osoasă densă. Extremitățile epifizare ale oaselor sunt ușor îngroșate și puțin rotunjite, metafizele sunt clavate și îngroșate, forma exterioară și dimensiunile oaselor nu sunt modificate. Toate oasele sunt dense și complet intransparente radiologic, canalul medular este absent, stratul cortical nu se evidențiază. În special sunt sclerozate oasele bazei craniului, pelvisului, vertebrelor. În unele cazuri, în metafizele oaselor tubulare lungi sunt vizibile zone mai transparente, perpendiculare, care le conferă o nuanță de marmură. Oasele devin mai puțin elastice, fragile.

Fracturile patologice sunt complicații comune în osteopetroză. Mai frecvent au fost observate fracturi ale femurului. Datorită stării normale a periostului, vindecarea se produce în termeni obișnuiți, dar în unele cazuri consolidarea este încetinită din cauza excluderii endostului din procesul de osteogeneză, deoarece țesuturile canalului măduvei osoase sunt sclerozate. Această ultimă circumstanță la copii devine cauza anemiei secundare, de tip hipocrom. Insuficiența funcțională hematopoietică a măduvei osoase determină creșterea compensatorie în dimensiuni a ficatului, splinei și ganglionilor limfatici.

În sânge sporește numărul de leucocite și apar forme imature - normoblastii. Conținutul de fosfor și calciu în sânge și urină nu se schimbă. Sunt posibile semne de anemie hipocromă. În rezultatul modificărilor structurale ale scheletului se dezvoltă deformarea feței și craniului, a coloanei vertebrale, a toracelui. Pot interveni deformații în varus a femurului proximal, sau în valgus a diafizelor femurului.

Atunci când hiperostoza scheletului se instalează din primii ani de viață, drept consecință a osteosclerozei bazei craniului se dezvoltă hidrocefalia; este caracteristică statura mică, retenția mersului, diminuarea sau pierderea vederii din cauza compresiei în canalele osoase a nervilor optici, apariția tardivă a focarelor de osificare a epifizelor, întârzierea creșterii dinților care frecvent sunt afectați de caries. Diagnosticul diferențial se efectuează cu alte boli, mai rare, însoțite de hiperostoza – osteopoikilia, boala Camurati – Engelmann sau al. Este necesar să se țină cont și de faptul că există situații de sclerozare izolată a oaselor în alte maladii: limfogranulomatoză, rahitism, osteomieliță.

Cazul clinic: Pacienta B. în vârstă de 40 de ani, invalid de gr. I, a fost internată programat în Departamentul de Nefrologie IMSP SCR cu următoarele acuze: edem la nivelul membrelor inferioare, eliminare redusă de urină, dureri persistente la nivelul coloanei vertebrale lombare cu iradiere în membrele inferioare, care provoacă limitarea mobilității bolnavei și nu cedează complet după administrarea preparatelor antalgice.

Alte acuze – astenie generală, insomnie, fatigabilitate. Istoricul bolii: este bolnavă de 10 ani, când pentru prima dată apare o slăbiciune inexplicabilă, stare generală de rău, inapetență. La începutul anului 2011 au apărut dureri la nivelul coloanei vertebrale lombare. A solicitat îngrijiri medicale la locul de trai – Ceadâr-Lunga. A fost efectuat un examen clinic de rutină și s-a decis de a trimite pacienta la IMSP SCR pentru o investigație și stabilirea diagnosticului. A fost elaborat diagnosticul de glomerulonefrită cronică cu sindrom nefritic. BCR st.V (K/DOQI-2011). Tot atunci pacientei i s-a oferit grupa I de invaliditate. La sfârșitul lunii februarie a acestui an, pacienta a fost din nou internată programat pentru o investigație mai amplă.

Anamnesis vitae: căsătorită, are 2 copii; condiții de trăi – satisfăcătoare; menses – regulare; anamneza familială și ereditatea - neagravată; anamneza alergologică – fără particularități. deprinderi dăunătoare – neagă; tuberculoză, hepatită – neagă. Status praesens: starea generală – gravitatea medie, cunoștință – clară, atitudinea – forțată, constituția - astenică, nutriția – puțin redusă, sclerele – fără particularități, tegumentele – palide, umiditatea – normală. ganglionii limfatici periferici – nu se palpează edeme – gambiene, pronunțate, palide, pufoase. Aparatul locomotor: mers – dificil, cu ajutorul cârjelor; articulații – fără modificări vizibile, palpator se determină dureri neînsemnate la nivelul ambelor articulații talocrurale, oaselor calcaneale, deasemenea prezintă dureri la mobilizarea articulațiilor coxofemorale bilaterale; mușchii – prezintă dureri la palparea

Tabelul 1

## Rezultatele investigațiilor de laborator

Hemoleucograma		Analiza echilibrului acido-bazic a sângelui		Evaluarea biochimică a sângelui	
Hemoglobina	84 g/l	PH	7,19	Fibrinogenul	5,4 mmol/l
Eritrocite	2,9 x 10 <sup>12</sup> /l	Saturație	31%	Indicele protrombinic	106%
IC	0,86	PCO2	44 mm/Hg	Glucoza sîngelui	5,1 mmol/l
Trombocite	268 x 10 <sup>9</sup> /l	BB	30 mmol/l	Bilirubina totală	8,28 mmol/l
Leucocite	6,2 x 10 <sup>9</sup> /l	BE	- 11 mmol/l	Bilirubina conj.	0 mmol/l
Segmentate	66%	SB	14 mmol/l	Bilirubina liberă	8,28 mmol/l
Nesegmentate	1%	AB	16 mmol/l	ALT	10,4 U/l
Eozinofile	1%	TCO2	17 mmol/l	AST	15,1 U/l
Limfocite	20%	PO2V	25 mm/Hg	Amilaza	108,4 U/L
Monocite	12%	Probele funcționale renale		Colesterol	7,0 mmol/l
VSH	40 mm/oră	Filtrația glomerulară	4,58 ml/min	Gamma GT	17,4 U/l
Sumarul urinei		Reabsorbția apei	75,72 %	Proteină totală	73,9 g/l
culoarea	galbănă închisă	Creatinina în sînge	757,4 mcmol/l	Fosfatasa alcalină	432,8 U/L
densitatea	1003	Creatinina în urină	0,56 g/24 ore	Analiza sîngelui la hormoni	
pH	neutră	Ureea în sînge	21,2 mmol/l	TSH	4,1 mlu/l
proteina	0,25 g/l	Diureza 24 ore	1600,0 ml	Ac anti TPO	17
glucoza	negativ	Probele inflamații nespecifice		Imunologie	
corpi cetonici	negativ	PCR	48 mg/l	Anti-dsDNA Ig G	15,2 U/ml
leucocite	multe în c/v	ASLO	200 U/ml	Anti-MPO ANCA	2,5 U/ml
mucozitate	++++	FR	negativ	Anti-MBG	3,1 U/ml
săruri	++++ (oxalați)	Marcherii hepatice		Anti-Fosfolipidici Ig G	1,9 GPLU/ml
bacterii	++++	HBSAg	negativ	Proteina nictemirală	
Analiză urinei după metoda Neciporenco		Anti Hbcor sum	pozitiv - 0,099	Diureza	1 600 ml
Leucocite	66 000 în 1 ml	Anti HCV	negativ	Proteină	0,28 g/l
Eritrocite	4 440 în 1 ml	CEA	4,4 ng/ml	PN	0,45 g/l
Urocultura: St. Epidermidis – 10 3			St. Saprofiticus – 10 4		

mușchilor gambieni; coloana vertebrală – dureri paravertebrale la palpare pe tot traseul rahidian, sindrom radicular mai intens în regiunea lombară cu iradierea durerii în extremitățile inferioare, durerea se intensifică la orice mișcare, se micșorează după AINS, testul Lasseg – pozitiv bilateral. Aparatul respirator: respirația nasală – liberă; cutia toracică – nemodificată; percuzia – sunet clar; auscultația – murmur vezicular, raluri nu sunt; FR– 18 pe minută. Aparatul cardiovascular: pulsația carotidelor și epigastrică – lipsește; șocul apexian – este accentuat, difuz. limitele matității cordului – în limitele normei; auscultația – zgomotele cardiace clare, contracții ritmice; TA – 145/95 mm Hg, PS – 74 bătăi / min., FCC – 74 bătăi/min. Aparatul digestiv: limba – umedă, saburată; deglutiția – liberă; vestibulul faringian – fără particularități; abdomenul – suplu, sensibil la palpare în hipocondrul drept; ficatul – se palpează cu 3 cm mai jos de rebordul costal drept, marginea ascuțită; splina – nepalpabilă; scaunul – consistență și frecvență normale. Aparatul excretor: micțiunile – libere, indolore; simptomul tapotamentului lombar – negativ bilateral. Rezultatele investigațiilor de laborator sunt prezentate în Tabelul 1.

**ECG:** ritm sinusal, FCC – 80 b/min, AEC deviată spre stânga, semne de hipertrofie a VS, dereglări de repolarizare a miocardului VS. **Ecografia cardiacă:** hipertrofia moderată a VS. Lichid în pericard. Valva mitrală indurată. Ins. VM I-II. Ins. VTr. I-II. Funcția de pompă bună – 75%. **Radiografia toracelui:** plămâni fără opacități. Diafragma clar. Cordul – dimensiuni normale. **Radiografia bazinului:** structura oaselor bazinului, vertebrelor toracice și lombare neobișnuit de densă, sclerozare de geneză necunoscută. **USG organelor interne:** Hepato-splenomegalie moderată. Schimbări difuze în parenchimul ficatului și pancreas. **FEGDS:** Gastroduodenită hipertrofică. Reflux duodeno-gastric. **Renografia:** absența funcției bilateral. **CT coloanei, zona lombosacrală:** Aspectul CT de proces degenerativ-distrofic lombosacral. Spondiloza bilaterală L2, protruzie discală anulară dorsală. Boala oaselor de marmură (boala Albers-Schonberg), diagnostic diferențial cu osteoscleroza toxică, displazie osoasă (Figurile 1 și 2).

Osteopetroză este o maladie foarte rar întâlnită (1 caz la 500 000). Adulții cu osteopetroză sunt de obicei asimptomatici. Defectul în turnoverul osos determină fragilitate osoasă în ciuda masei crescute de os și poate determina insuficiență hematopoetică, erupție anormală a dinților, sindroame de încarcerare nervoasă și afectarea creșterii. Mulți pacienți au dureri osoase, neuropatii, osteoartrite, fracturi ale oaselor fragile. În cazul nostru, clinica maladii de osteopetroză a apărut târziu – la 40 de ani, și acest fapt denotă că pacienta are forma autosom-dominantă. Clinic și paraclinic noi am depistat semne caracteristice pentru osteopetroză, și anume: dureri în coloana vertebrală, anemie, hepato-splenomegalie moderată. Concomitent bolnava suferă de glomerulonefrită cronică, la care se asociază anemia pronunțată, proprie și osteopetrozei. Schimbările metabolismului osos care apare pe fon de glomerulonefrite, deasemenea determină apariția osteopetrozei. Au fost depistate diferite modificări în rezultatele analizelor și investigațiilor instrumentale care confirmă diagnosticul și de osteopetroză, și de glomerulonefrită cronică. Prognosticul la această pacientă este rezervat. Dar rămâne o întrebare cu un răspuns până la capăt incert în cazul nostru: „Care maladie este primară și care secundară, sau ambele au o evoluție simultană și

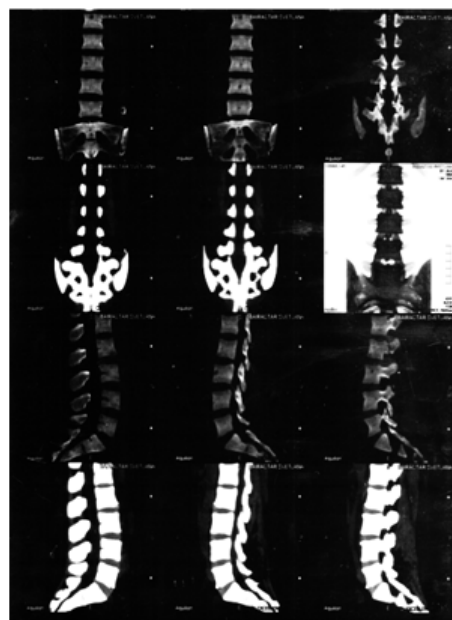


Figura 1. Tomografia computerizată: coloana vertebrală, aspectul 2D



Figura 2. Tomografia computerizată: coloana vertebrală în reconstrucția 3D

în anumită corelație”. Acest fapt ne-a determinat să prezentăm pentru discuții acest caz, cu scopul de a afla mai multe opinii.

### Concluzie

Cazul prezentat reprezintă o îmbinare a manifestărilor clinice, de laborator, precum și celor instrumentale a două maladii: osteopetrozei și glomerulonefritei cronice în stadiul BCR V. Dereglările congenitale ale metabolismului fosfocalcic au creat terenul și au contribuit fără nici un dubiu la progresul bolii renale glomerulare. Lipsa posibilității de combatere a patologiei de bază subminează evident eforturile medicilor în corecția medicală a stării pacientei.