

## รายงานผู้ป่วย

### Infantile Autosomal Recessive Osteopetrosis

รวี ทวีผล, พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ, ภัทรา ธนรัตนากร, เกวลี อุณัจกร\* และ ปัญจะ กุลพงษ์

หน่วยโลหิตวิทยา, \*หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

**บทคัดย่อ :** ผู้ป่วยเด็กชายไทย อายุ 8 เดือน มาโรงพยาบาลด้วยเรื่องซีดและเกร็ดเลือดต่ำตั้งแต่อายุ 2 เดือน พัฒนาการช้า ตรวจร่างกายพบศีรษะโตกว่าปกติ ตาโปนทั้งสองข้าง ตับม้ามโตมาก ได้รับการวินิจฉัยเป็น infantile autosomal recessive osteopetrosis จากลักษณะทางคลินิก ผลสมเียร์เลือดพบภาวะ leukoerythroblastosis และผลภาพถ่ายทางรังสีที่เข้าได้ กลุ่มโรคนี้พบไม่บ่อยแต่วินิจฉัยได้ไม่ยากโดยอาศัยผลการตรวจร่างกาย การตรวจผลสมเียร์เลือดและลักษณะของภาพถ่ายรังสีของกระดูกที่จำเพาะแพทย์ควรนึกถึงกลุ่มโรคนี้ในผู้ป่วยเด็กที่มีอาการซีด เกร็ดเลือดต่ำ ตับม้ามโต และมีความผิดปกติของระบบประสาทและพัฒนาการ

**Key Words :** ● Osteopetrosis ● Rickets ● Hepatosplenomegaly

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2551;18:53-8.

Osteopetrosis เป็นโรคถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่พบไม่บ่อย เกิดจากความผิดปกติของเซลล์ osteoclast ในการย่อยสลายกระดูก ก่อให้เกิดความไม่สมดุลระหว่างการสร้างและการย่อยสลายกระดูก ผลทำให้มีความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้นอย่างผิดปกติ แบ่ง osteopetrosis ได้เป็น 3 กลุ่มจากลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรม ร่วมกับอาการแสดงทางคลินิก ได้แก่ infantile or malignant autosomal recessive osteopetrosis, intermediate autosomal recessive osteopetrosis และ autosomal dominant osteopetrosis<sup>1</sup> ในผู้ป่วยกลุ่มของ infantile autosomal recessive osteopetrosis มีอาการรุนแรงที่สุด อุบัติการณ์ของโรคที่แท้จริงยังไม่ทราบแน่ชัด แต่จากการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์เฉลี่ยประมาณ 1 คนต่อประชากร 300,000 คน<sup>2</sup> และพบว่า

ประเทศคออสตาริกามีอุบัติการณ์สูงกว่าประเทศอื่นคือ 3.4 คนต่อประชากร 100,000 คน<sup>3</sup> ในประเทศไทยพบมีรายงานบ้างประปราย<sup>4,5</sup> การวินิจฉัยผู้ป่วยในกลุ่มนี้อาศัยประวัติ การตรวจร่างกาย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น และภาพถ่ายทางรังสี เนื่องจากเป็นโรคที่พบไม่บ่อยจึงอาจทำให้แพทย์ผู้รักษาไม่ได้คิดถึงโรคนี้ในเบื้องต้น

#### รายงานผู้ป่วย

เด็กชายไทยอายุ 8 เดือน ภูมิลำเนาจังหวัดตาก มาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ โดยได้รับการส่งต่อจากโรงพยาบาลศูนย์ด้วยเรื่องซีดและเกร็ดเลือดต่ำ ผู้ป่วยได้รับการรักษาครั้งแรกที่โรงพยาบาลจังหวัดขณะอายุ 2 เดือน เนื่องจากมารดาสังเกตว่าซีดรวมกับคล้ำได้ก่อนเข้าในท้อง แพทย์ตรวจพบมีตับและม้ามโตร่วมกับเกร็ดเลือดต่ำ จึงส่งไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลศูนย์ ผู้ป่วยได้รับการตรวจไขกระดูกแต่

ได้รับต้นฉบับ 10 มีนาคม 2551 ใต้ส่งตีพิมพ์ 18 มีนาคม 2551  
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.รวี ทวีผล ภาควิชากุมารเวชศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ. เมือง จ. เชียงใหม่ 50200

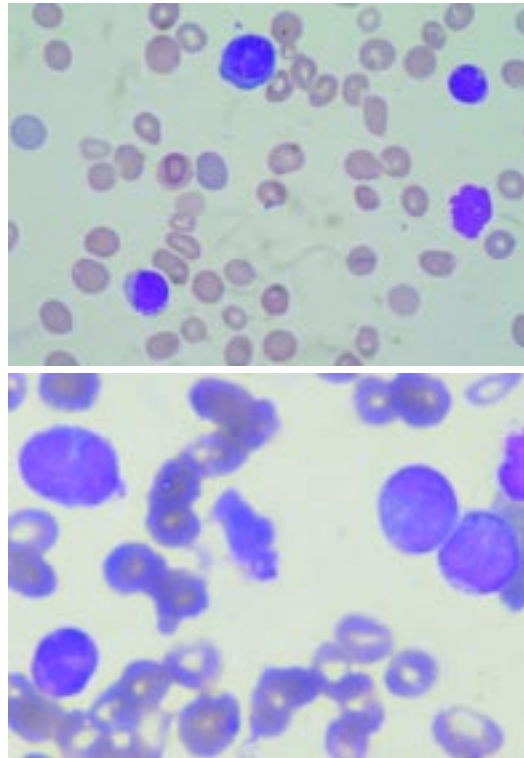
ได้เนื้อไขกระดูกน้อยไม่สามารถประเมินได้ การตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องพบตับม้ามโตเล็กน้อย และไม่พบความผิดปกติอื่นๆ ผู้ป่วยได้รับการติดตามการรักษาเป็นระยะๆ จนอายุ 6 เดือนพบศีรษะมีขนาดโตขึ้น ตรวจร่างกายพบกระดูกอ่อนมน้ำโป่งตั้ง ตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองผลปกติ 1 เดือนต่อมาพบว่าเม็ดเลือดออกตามลำตัวมากขึ้น จึงส่งมารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ตรวจร่างกายแรกรับเป็นเด็กชายไทย รูปร่างตัวดี สัญญาณชีพอยู่ในเกณฑ์ปกติ น้ำหนัก 5.9 กก. ความยาว 65 ซม. (weight for age 72%, height for age 97%, weight for height 78%) เส้นรอบวงศีรษะ 47 ซม. (>97<sup>th</sup> percentile) กระหม่อมหน้าขนาด 4 x 5 ซม. ไม่โป่งตั้ง ซีด ไม่เหลือง ตาโปนทั้งสองข้าง ปอดและหัวใจปกติ ตับและม้ามโต ต่อมไทรอยด์คล้ำไม่ได้ ตรวจทางระบบประสาทพบความตึงตัวของกล้ามเนื้อแขนและขาเพิ่มขึ้นเล็กน้อย

ผู้ป่วยเป็นบุตรคนเดียว คลอดครบกำหนด น้ำหนักแรกคลอด 2,900 กรัม เป็นหัวโตบอย มีน้ำมูกไหลเรื้อรัง พัฒนาการช้า ปัจจุบันยังไม่พลิกคว่ำและนั่งไม่ได้ บิดาและมารดาเป็นชาวไทยภูเขา ไม่มีประวัติแต่งงานในเครือญาติ ปฏิเสธประวัติโรคเลือดในครอบครัว

การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ CBC : Hb 6.9 g/dL, Hct 20%, corrected WBC 29,512 /mm<sup>3</sup>, myelocyte 1%, metamyelocyte 7%, band 21%, neutrophils 33%, lymphocytes 36%, monocytes 1%, eosinophil 1%, nucleated red cell 23/ 100 WBC, platelets 32,000 /mm<sup>3</sup>, MCV 98 fL, MCH 34 pg, MCHC 35 g/dL, RBC 2.0x10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup>, RDW 24%. Reticulocyte count 21.4% แสดงลักษณะของเม็ดเลือดในสเมียร์เลือดของผู้ป่วย ดังรูปที่ 1

BUN 2, Cr 0.3 mg/dL, Na 137, K 4.4, Cl 112, HCO<sup>-3</sup> 18 mEq/L, Ca 9.2 (8.8-10.8), PO<sub>4</sub> 2.5 (3.8-6.5), Mg 1.98 mg/dL (1.6-2.6), alkaline phos-



รูปที่ 1 สเมียร์เลือดของผู้ป่วย พบลักษณะของ leukoerythroblastosis

phatase 860 u/L (145-420), parathyroid hormone 133.8 pg/mL (9-65)

แสดงภาพทางรังสีของกะโหลกศีรษะและกระดูกสันยาวของผู้ป่วยดังรูปที่ 2

CT brain และ orbit พบ bifrontal parenchymal atrophy with associated prominence extraaxial CSF space, unremarkable of the optic canals, calvarial thickening as well as skull base and facial bones

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น infantile autosomal recessive osteopetrosis with rickets ได้รับการรักษาโดยการเติมเม็ดเลือดแดงและแก้โรคเลือดเป็นระยะๆ ตรวจการมองเห็นและการได้ยินผลปกติ ส่วนปัญหา rickets ได้ให้วิตามินดีขนาด 500,000 ยูนิต เป็นเวลา 5 วัน พบว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษาจากผลตรวจทาง



**รูปที่ 2** ภาพถ่ายภาพรังสีของกะโหลกและกระดูก พบ generalized osteosclerosis with a bone within bone appearance. Diffuse metaphyseal flaring and cupping and prominent costochondral junctions

ชีวิตเคมีจึงหยุดการให้วิตามินดี และตรวจภาพทางรังสีซ้ำ ไม่พบการเปลี่ยนแปลง ผู้ป่วยไม่สามารถรักษาโดย stem cell transplantation และได้กลับไปรับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลศูนย์

**วิจารณ์**

ผู้ป่วยรายนี้มาพบแพทย์ด้วยเรื่องซีด เกร็ดเลือดต่ำ และต่อมาพบว่าคีรีชะโตขึ้น ช่วงแรกได้รับการรักษาตามอาการโดยการเติมเม็ดเลือดแดงและเกร็ดเลือด รวมทั้งตรวจทางห้องปฏิบัติการแต่ยังไม่ทราบการวินิจฉัย จึงส่งต่อผู้ป่วยมารับการตรวจเพิ่มเติม

การตรวจร่างกายที่โรงพยาบาลมหาสารคามเชิงใหม่ พบว่าซีด รูปร่างเล็กไม่สมวัย คีรีชะโต ตาโปนทั้งสองข้าง ตับม้ามโต รวมกับความตึงตัวของกล้ามเนื้อแขนและขา

เพิ่มขึ้นเล็กน้อย เมื่อพิจารณาจากประวัติ การตรวจร่างกาย และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น สามารถให้การวินิจฉัยเป็น infantile autosomal recessive osteopetrosis ซึ่งยืนยันด้วยลักษณะการเปลี่ยนแปลงของกระดูกจากภาพรังสี ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยกลุ่มนี้มักแสดงอาการตั้งแต่ขวบปีแรกของชีวิต โดยมีอาการและอาการแสดงได้หลายๆ ระบบดังนี้<sup>6</sup>

**อาการทางระบบโลหิตวิทยา** ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีภาวะไขกระดูกล้มเหลว เนื่องจากความผิดปกติของการสร้างโพรงไขกระดูก โดยมีอาการซีด ติดเชื้อง่ายจากความผิดปกติของการสังเคราะห์ superoxide จุดเลือดออกตามลำตัว ตับและม้ามโตจาก extramedullary hematopoiesis ซึ่งบางครั้งมีภาวะ hypersplenism ร่วมด้วย ผลเสมียร์เลือดจะพบลักษณะ leukoerythroblastosis

ผู้ป่วยที่มีอาการซีดตั้งแต่อายุน้อยกว่า 3 เดือนร่วมกับต้องเติมเลือดบ่อยๆ บ่งบอกว่าพยากรณ์โรคไม่ดี

**อาการทางระบบกระดูกและข้อ** เป็นผลจากการออกผิดปกติของกระดูก เช่น โครมกะโหลกศีรษะผิดปกติโดยพบเป็นแบบ macrocephaly และ frontal bossing ได้บ่อย อาการคัดจมูกเรื้อรังจากความผิดปกติของโพรงกระดูกไซนัสรอบโพรงจมูก กระดูกเปราะหักง่าย บางรายมีปัญหาทางทันตกรรมเช่น ฟันขึ้นช้า ฟันผุบ่อย มีการติดเชื้อของกระดูกขากรรไกรล่างบ่อยเนื่องจากมีความผิดปกติของเส้นเลือดที่มหาหลอดเลือด

**อาการทางระบบประสาท**<sup>7</sup> เกิดจากการกดทับเส้นประสาทสมองจากการงอกของกระดูกผิดปกติ ความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุดเป็นด้านการมองเห็น ได้แก่ partial or complete blindness, nystagmus, strabismus, proptosis and limited extraocular movements เป็นต้น นอกจากนี้อาจพบอาการจากการกดทับในเส้นประสาทสมองคู่ที่ 1-8 ส่วนการกดทับในเส้นประสาทสมองคู่ที่ 9-12 พบได้น้อย ผู้ป่วยบางรายพบว่ามีพัฒนาการช้าร่วมด้วยโดยมีความสัมพันธ์กับหลายๆ ปัจจัยเช่น ความรุนแรงของความผิดปกติของการมองเห็น ความผิดปกติทางกายอื่นๆ เป็นต้น

**อาการทางระบบต่อมไร้ท่อ** ได้แก่<sup>8</sup> ภาวะกระดูกอ่อน (rickets) เกิดจากความไม่สมดุลในการควบคุมระดับแคลเซียมและฟอสฟอรัส บางรายอาจมาด้วยอาการของ neonatal hypocalcemia<sup>8-10</sup> ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบได้แก่ ภาวะแคลเซียมต่ำ ภาวะฟอสเฟตต่ำ ภาวะ alkaline phosphatase สูง เป็นต้น พบว่าการรักษาภาวะกระดูกอ่อนในผู้ป่วย osteopetrosis ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นในด้านเพิ่ม activity เพิ่มความอยากอาหาร ลดอาการ irritability และป้องกันการติดเชื้อของทางเดินหายใจ

การวินิจฉัยอาศัยจากประวัติและตรวจร่างกายโดยเฉพาะกลุ่มที่มีอาการรุนแรงตั้งแต่อายุน้อยจะมีลักษณะ

หน้าตาสังเกตได้ง่ายคือศีรษะโต หน้าผากโหนกและตาโปน ภาพถ่ายทางรังสีเป็นสิ่งสำคัญที่ช่วยในการวินิจฉัยโดยพบลักษณะ increase bone density, loss of normal corticomedullary differentiation, and a bone in bone appearance (endobone)<sup>6</sup> การตรวจไขกระดูกไม่มีความจำเป็นในการวินิจฉัยโรคนี้ แต่ถ้าได้รับการตรวจไขกระดูกก็มักได้ประวัติว่าดูเนื้อไขกระดูกไม่ค่อยได้เนื่องจากเนื้อไขกระดูกจะแน่นมาก

การรักษาในปัจจุบันที่ดีที่สุดคือ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (stem cell transplantation) ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น อาการทางโลหิตวิทยาและกระดูกเปลี่ยนแปลงดีขึ้น แต่ไม่ช่วยให้การมองเห็นที่เสียไปแล้วกลับคืน ในประเทศไทยมีรายงานความสำเร็จของการทำ allogeneic matched sibling bone marrow transplantation เป็นรายแรกเมื่อปี พ.ศ. 2541<sup>11</sup> ส่วนการรักษาอื่นๆ เช่น corticosteroids, high dose calcitriol และ interferon  $\gamma$  ทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นชั่วคราวเท่านั้น<sup>12-16</sup>

พยากรณ์โรคในกลุ่มนี้ไม่ดี ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมักเสียชีวิตในช่วงอายุ 1-2 ปีเนื่องจากภาวะไขกระดูกล้มเหลวและการติดเชื้ออย่างรุนแรง ยกเว้นแต่ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่พบว่าพยากรณ์โรคดีขึ้น<sup>6</sup>

## สรุป

ผู้ป่วยเด็กอายุ 8 เดือน มาพบแพทย์ด้วยเรื่องซีด เกิดเลือดต่ำ การตรวจร่างกายพบศีรษะโต กว้างผิดปกติ ตาโปนทั้งสองข้าง ตับม้ามโต ได้รับการวินิจฉัยเป็น infantile autosomal recessive osteopetrosis ซึ่งจะเห็นว่าการวินิจฉัยทำได้ไม่ยาก โดยเฉพาะการตรวจร่างกายเป็นสิ่งที่ช่วยชี้แนะในการวินิจฉัยอย่างมาก ดังนั้นแพทย์ผู้รักษาควรคิดถึงโรคนี้ด้วย ถ้าตรวจร่างกายพบลักษณะผิดปกติดังกล่าว

### เอกสารอ้างอิง

1. Shapiro F. Osteopetrosis: current clinical considerations. *Clin Orthop Relat Res* 1993;294:34-44.
2. Fasth A, Porras O. Human malignant osteopetrosis: pathophysiology, management and the role of bone marrow transplantation. *Pediatr Transplant* 1999;3:102-7.
3. Loria-Cortes R, Quesada-Calvo E, Cordero-Chaverri C. Osteopetrosis in children: a report of 26 cases. *J Pediatr* 1977;91:43-7.
4. Wasant P, Waeteekul S, Rimoin DL, Lachman RS. Genetic skeletal dysplasia in Thailand: the Siriraj experience. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1995;26:59-67.
5. Unachak K, Visrutaratna P, Dejkamron P, Amornprasertsuk P, Opastirakul S. Infantile Osteopetrosis in Four Thai Infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:1455-9.
6. Wilson CJ, Vellodi A. Autosomal recessive osteopetrosis: diagnosis, management, and outcome. *Arch Dis Child* 2000;83:449-52.
7. Steward CG. Neurological aspects of osteopetrosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003;29:87-97.
8. Kurt A, Sen Y, Elkiran O, Akarsu S, Kurt AN, Avgun AD. Malignant infantile osteopetrosis: a rare cause of neonatal hypocalcemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:1459-62.
9. Chen CJ, Lee MY, Hsu ML, Lien SH, Cheng SN. Malignant infantile osteopetrosis initially presenting with neonatal hypocalcemia: case report. *Ann Hematol* 2003;82:64-7.
10. Srinivasan M, Abinun M, Cant AJ, Tan K, Oakhill A, Steward CG. Malignant infantile osteopetrosis presenting with neonatal hypocalcaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;83:21-3.
11. Hongeng S, Pakakasama S, Chuansumrit A, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in an osteopetrosis patient: first report in Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998;16:193-8.
12. Reeves JD, Huffer WE, August CS, Hathaway WE, Koerper M, Walters CE. The hematopoietic effects of prednisone therapy in four infants with osteopetrosis. *Pediatrics* 1979;64:202-6.
13. van Lie Peters EM, Aronsun DC, Everts V, Dooren LJ. Megadose methylprednisolone treatment for malignant osteopetrosis. *Eur J Pediatr* 1994;154:779-80.
14. Key LL, Carnes D, Cole S, et al. Treatment of congenital osteopetrosis with high dose calcitriol. *N Engl J Med* 1984;310:409-15.
15. Key LL, Ries WL, Rodriguez RM, Hatcher HC. Recombinant human interferon gamma therapy for osteopetrosis. *J Pediatr* 1992;121:119-24.
16. Key LL, Rodriguez RM, Willi SM, et al. Long term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon. *N Engl J Med* 1995;332:1594-9.

## Infantile Autosomal Recessive Osteopetrosis

**Rawee Taweephol, Pimlak Charoenkwan, Pattra Thanarattanakorn,  
Kevalee Unachak and Panja Kulapongs**

*Division of Hematology; \*Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chiang Mai University*

---

**Abstract :** *An 8 month-old boy presents with anemia and thrombocytopenia since two months of age. Physical examination reveals macrocephaly, bilateral proptosis and marked hepatosplenomegaly. Peripheral blood smear shows leukoerythroblastosis. A diagnosis of infantile autosomal recessive osteopetrosis is made based on characteristic clinical findings, peripheral blood morphology and characteristic radiograph findings of osteopetrosis and rickets. Osteopetrosis is an uncommon entity, however easily diagnosed by clinical, peripheral blood smear findings and bone radiographs. Clinicians should consider this condition in children who present with anemia, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly and neurodevelopmental abnormalities.*

**Key Words :** ● Osteopetrosis ● Rickets ● Hepatosplenomegaly

**Thai J Hematol Transf Med 2008;18:53-8.**