

تظاهرات سیستمیک و یافته‌های دهانی هایپوفسفاتازیا: گزارش یک مورد

دکتر ابوالفضل شفیعی سورک^۱ - دکتر سعید باقی^۱ - دکتر آزاده عدالت^۲ - دکتر مهران مرتضوی^۳

۱- دستیار تخصصی گروه آموزشی دندانپزشکی کودکان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۲- استادیار گروه آموزشی دندانپزشکی کودکان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۳- دانشیار گروه آموزشی دندانپزشکی کودکان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

چکیده

مقدمه: هایپوفسفاتازیا، یک اختلال ارثی نادر است که با نقص فعالیت آنزیم آکالین فسفاتاز غیراختصاصی بافتی در استخوان، کبد و کلیه مشخص می‌شود و باعث مینرالیزاسیون غیرنرمال بافتهای اسکلتی و دندانی می‌گردد. تظاهر بالینی، بسیار متغیر است و از مرگ جنین، بدون مینرالیزاسیون استخوان، تا افتادن زودرس دندانهای شیری، بدون ایجاد سمپتومهای استخوانی، گسترده است. تشخیص بیماری، بر اساس مشاهده کاهش سطح آنزیم آکالین فسفاتاز سرم و افزایش مقادیر فسفاتانول آمین، پیریدوکسال ۵-فسفات و پیروفسفات غیرارگانیک در سرم یا ادرار بیمار صورت می‌گیرد. شش فرم کلینیکی از این بیماری شناخته شده است که شامل انواع پری ناتال کشنده، پری ناتال خوش خیم، نوزادی، کودکی، بزرگسالی و ادتوها هایپوفسفاتازیا می‌باشند.

معرفی مورد: بیمار، دختری ۲۷ ماهه بود که با شکایت اصلی لق شدن و افتادن خودبه‌خود دندانهای قدامی شیری، به بخش کودکان دانشکده دندانپزشکی شیراز ارجاع شده بود. در معاینه داخل دهانی بیمار، عدم وجود دندانهای ۶۱، ۶۲، ۷۱، ۷۲ و ۸۱ مشاهده شد. در لثه بیمار، علامتی از التهاب دیده نمی‌شد. رشد بیمار با توجه به منحنیهای قد و وزن، کمتر از حد طبیعی بود. در تاریخچه پزشکی بیمار، تأخیر یک‌ساله در شروع به راه رفتن و ایستادن و نیز سابقه درد پا و خستگی زودرس وجود داشت. آزمایشهای درخواست شده برای بیمار، کاهش سطح آکالین فسفاتاز سرم و افزایش فسفاتانول آمین ادرار را نشان دادند. در بررسی هیستولوژیک، فقدان سمپتوم بر سطح ریشه دندانها مشاهده گردید. همچنین پزشک بیمار، وجود دفورمیتیهای اسکلتال و نقص مینرالیزاسیون را در استخوانهای دست و پای کودک، گزارش کرد.

کلیدواژه‌ها: هایپوفسفاتازیا - آکالین فسفاتاز - از دست رفتن زودرس دندانها.

پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۴/۲۸

اصلاح نهایی: ۱۳۸۹/۳/۲۲

وصول مقاله: ۱۳۸۸/۱۲/۱۲

نویسنده مسئول: دکتر ابوالفضل شفیعی سورک، گروه آموزشی دندانپزشکی کودکان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

e.mail:shafieiab@yahoo.com

مقدمه

است، ولی فرمهای ملایمتر بیماری ممکن است به شکل صفت اتوزوم غالب یا مغلوب به ارث برسند. (۱)، تشخیص بیماری، بر اساس مشاهده کاهش سطح آنزیم آکالین فسفاتاز سرم و افزایش مقادیر فسفاتانول آمین، پیریدوکسال ۵-فسفات و پیروفسفات غیرارگانیک در سرم یا ادرار بیمار صورت می‌گیرد. (۲)، همچنین می‌توان از آنالیز ملکولار ژن آنزیم آکالین فسفاتاز، جهت کمک به تشخیص بیماری استفاده کرد. (۳)، با توجه به سن شروع بیماری، شش فرم کلینیکی از این بیماری شناخته شده است. (۴)

۱- پری ناتال کشنده: در این فرم، بیماران مینرالیزاسیون به

هایپوفسفاتازیا، یک اختلال ارثی نادر است که با نقص فعالیت آنزیم آکالین فسفاتاز غیراختصاصی بافتی (استخوان، کبد و کلیه) مشخص می‌شود و باعث مینرالیزاسیون غیرنرمال بافتهای اسکلتی و دندانی می‌گردد. شیوع فرمهای شدید بیماری، یک در هر یکصد هزار نفر است، ولی فرمهای خفیفتر بیماری ممکن است شیوع بیشتری داشته باشند. تظاهر بالینی، بسیار متغیر است و از مرگ جنین، بدون مینرالیزاسیون استخوان، تا از دست رفتن زودرس دندانهای شیری، بدون ایجاد سمپتومهای استخوانی، گسترده است. نحوه انتقال فرمهای شدید بیماری به صورت اتوزوم مغلوب

مشاهده هستند. همچنین ممکن است هایپوپلازیای مینا با تأخیر تشکیل عاج یا تأخیر رویش دندان هم دیده شود. (۳)

گزارش مورد

بیمار، دختری ۲۷ ماهه بود که با شکایت اصلی لق شدن و افتادن خودبه‌خود دندانهای قدامی شیری هر دو فک، به بخش دندانپزشکی کودکان دانشکده دندانپزشکی شیراز ارجاع شده بود. در معاینه داخل دهانی بیمار، عدم وجود دندانهای ۶۱، ۶۲، ۷۱، ۷۲ و ۸۱ مشاهده شد. همچنین دندانهای ۵۲ و ۸۲ دچار لقی بودند. سایر دندانهای بیمار، وضعیت طبیعی داشتند و دچار لقی یا پوسیدگی نبودند. هیچ‌کدام از دندانهای مولر دوم شیری بیمار، رویش نیافته بودند. لثه بیمار، رنگ و قوام طبیعی داشت و علامتی از التهاب در آن دیده نمی‌شد. (شکل ۱) در تصویر رادیوگرافی پانورامیک تهیه شده از بیمار، تحلیل استخوان آلوئول در نواحی قدامی فک‌ها مشاهده گردید. (شکل ۲)



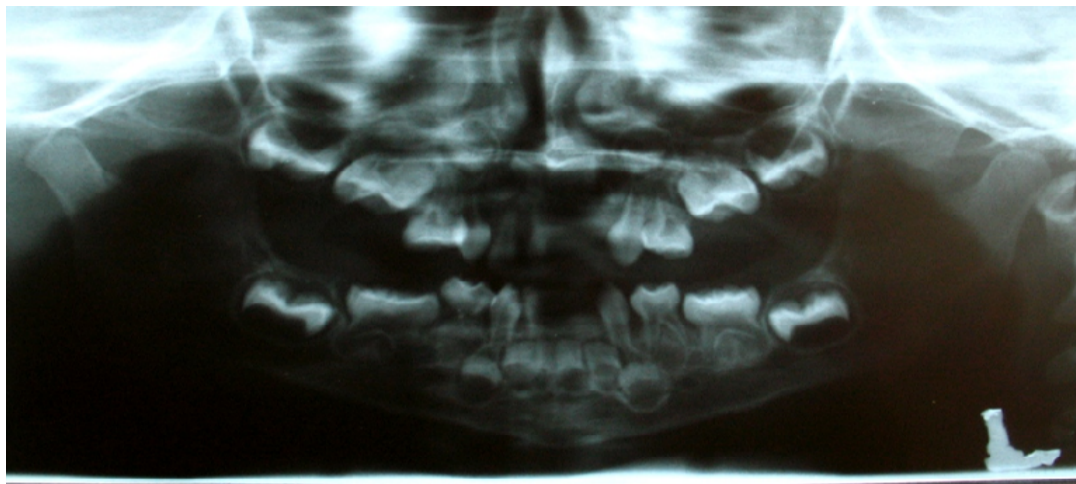
شکل ۱: نمای داخل دهانی بیمار در مراجعه اولیه

طور قابل توجه معیوب را قبل از تولد نشان می‌دهند. (۴)
۲- پری ناتال خوش خیم: در این فرم، علی‌رغم وجود نقایص اسکلتال، سمپتوم‌ها خودبه‌خود بهبود می‌یابند. (۴)
۳- نوزادی: در این فرم، بیمار ممکن است هنگام تولد نرمال باشد. هرچند علایم کلینیکی در طول شش ماه اول پس از تولد شروع به آشکار شدن می‌شود. نمای کلاسیک این فرم شامل هایپرکلسمیا، دفرمیتی‌های راشیتیک سینه، عوارض تنفسی، کرانیوسینوستوزیس زودرس، دمینرالیزاسیون گسترده و تغییرات راشیتیک در متافیزها می‌باشد. در نیمی از بیماران که زنده می‌مانند، اغلب بهبود خودبه‌خود و تخفیف مشکلات کلینیکی رخ می‌دهد. قد کوتاه در بزرگسالی و از دست‌رفتن زودرس دندانهای شیری هم شایع است. (۳)
۴- کودکی: علایم کلینیکی این فرم، پس از شش ماهگی کودک ظاهر می‌شود. دفرمیتی‌های استخوانی، قد کوتاه، تأخیر در راه رفتن و راه رفتن شبیه اردک، از نماهای شایع هستند. افزایش فشار داخل کرانیال و توقف رشد هم از علایم معمول این فرم است. معمولاً سابقه شکستگی و درد استخوانها هم وجود دارد. زود از دست رفتن دندانهای شیری، علامتی است که تشخیص را پیش بینی می‌کند. تخفیف خودبه‌خود علایم استخوانی ممکن است رخ دهد، ولی بیماری می‌تواند در اواسط یا اواخر کودکی دوباره ظاهر شود. (۵)

۵- بزرگسالی: در سنین میانسالی شروع می‌شود. شکایت اولیه ممکن است درد پا باشد که با شکستگیهای ناشی از استرس متاتارسال مرتبط است. بسیاری از بیماران، دچار زود از دست رفتن دندانهای دایمی می‌شوند. (۶)

۶- ادنتوهایپوفسفاتازیا: فرمی از بیماری است که فقط فنوتیپ دندانی دارد. در واقع این فرم با از دست رفتن خودبه‌خود دندانهای شیری و وجود پالپ چمبر و کانال‌های ریشه وسیع، مشخص می‌شود. همچنین گاهی پوسیدگیهای شدید دندانی وجود دارد. اغلب، این فرم بیماری با آبنورمالیتی‌های سیستم اسکلتی همراه نیست. (۳)

یافته‌های دهانی، ممکن است مهمترین تظاهرات کلینیکی فرم‌های کودکی، بزرگسالی و ادنتوهایپوفسفاتازیا باشد. بیشترین علایم دهانی گزارش شده شامل افتادن زودرس دندانهای قدامی شیری بدون تحلیل ریشه و نیز کاهش ارتفاع استخوان آلوئول است. هایپوپلازیای سمنتوم و بزرگ شدن پالپ چمبر و کانال‌های ریشه، سایر نماهای دهانی قابل



شکل ۲: تصویر پانورامیک بیمار در مراجعه اولیه

معاینه منظم دوره‌ای به فاصله شش ماه یکبار در نظر گرفته شد. در پیگیری شش ماهه، دندانهای ۵۱، ۵۲، ۷۳ و ۸۲ بیمار هم به صورت خودبه‌خود از دست رفته بودند. علاوه بر آن همه دندانهای مولر دوم شیری بیمار رویش یافته بودند. (شکل ۳)



شکل ۳: نمای داخل دهانی بیمار در پیگیری شش ماهه

طبق اظهار والدین بیمار، کودک در زمان رویش اولین دندانهایش که انسیزورهای میانی شیری فک پایین بودند، نه ماه سن داشته است. رشد بیمار با توجه به منحنیهای قد و وزن، کمتر از حد طبیعی بود. شروع به ایستادن و راه رفتن کودک هم حدوداً با یک سال تأخیر همراه بود. نحوه راه رفتن بیمار غیرطبیعی به نظر می‌رسید. والدین بیمار، سابقه درد پا و خستگی زودرس را هنگام ایستادن و راه رفتن کودک گزارش کردند. پدر و مادر بیمار، ازدواج فامیلی داشتند. همچنین سابقه مشکل دندانهای مشابهی در عموی بیمار وجود داشت. با توجه به یافته‌های معاینات کلینیکی و رادیوگرافیک و نیز نتایجی که از بررسی تاریخچه پزشکی و دندانپزشکی بیمار به‌دست آمد، برای بیمار آزمایش خون، آلکالین فسفاتاز سرم و فسفاتانول آمین ادرار درخواست شد. همچنین بیمار، جهت انجام بررسیهای بیشتر و مشاوره، به پزشک متخصص کودکان ارجاع شد. نتایج آزمایشهای لابراتواری بیمار، کاهش سطح آلکالین فسفاتاز سرم و افزایش فسفاتانول آمین ادرار را نشان داد. همچنین در بررسی هیستولوژیک انجام شده روی دندانهای ۵۲ و ۷۳ بیمار که ظرف شش ماه پس از معاینه اولیه به صورت خودبه‌خود از دست رفتند، فقدان سمینوم بر روی سطح ریشه این دندانها تأیید شد. مضاف بر آن پزشک بیمار با انجام معاینات کلینیکی و رادیوگرافیک، وجود دفورمیتی‌های اسکلتال و نقص مینرالیزاسیون را در استخوانهای دست و پای کودک، گزارش کرد. مجموع این یافته‌ها، تشخیص هایپوفسفاتازیا را در بیمار قطعی کرد. برای بیمار، برنامه

بحث

یافته‌های مشاهده شده در بیمار گزارش شده در این مطالعه، شامل زود از دست رفتن خودبه‌خود دندانهای قدامی شیری که نقص سمنتوم داشتند، دفورمیتی و نقص مینرالیزاسیون استخوانها، تأخیر در شروع به ایستادن و راه رفتن، راه رفتن غیرطبیعی، قد کوتاه و رشد کمتر از حد طبیعی و نیز سابقه درد پا و خستگی زودرس، بیشتر با علایم و نشانه‌های فرم کودکی هایپوفسفاتازیا مطابقت دارد. علت زود از دست رفتن دندانهای شیری در بیماران مبتلا به هایپوفسفاتازیا، تشکیل ناقص سمنتوم بر روی سطح ریشه می‌باشد که در نتیجه منجر به اتصال ضعیف دندان به استخوان آلوئول می‌شود. (۷)، در بررسی هیستولوژیک بیمار گزارش شده در این مطالعه هم نقص سمنتوم مشاهده گردید. به نظر می‌رسد علت تحلیل استخوان آلوئول در بیماران مبتلا به هایپوفسفاتازیا، وارد نشدن فشار کافی به استخوان در حین فاندکشن باشد که در اثر اتصال ضعیف الباف لیگامان پریودنتال به سمنتوم معیوب صورت می‌گیرد. قبلاً گزارش شده بود که در بیماران مبتلا به هایپوفسفاتازیا، دندانها به ترتیب تشکیل شدنشان تحت تأثیر قرار می‌گیرند، یعنی دندانهایی که زودتر تشکیل می‌شوند، با احتمال بیشتر و نیز به صورت شدیدتر درگیر می‌گردند. (۷)، این یافته هم با مشاهدات در بیمار گزارش شده، همخوانی دارد. همچنین، گزارش شده است که به‌طور معمول انسیزورهای شیری، قبل از چهار سالگی به صورت خودبه‌خود یا در اثر ضربه خفیفی از دست می‌روند. (۸)، در بیمار مورد مطالعه در ۳۳ ماهگی کلیه انسیزورها و نیز دندان کاین شیری سمت چپ پایین، از دست رفته بود. مشابه آنچه در تاریخچه هم بدن اشاره شده است. از دست رفتن دندانها در بیمار مورد نظر هم در غیاب التهاب لثه رخ داد. (۸)، هرچند قبلاً عنوان شده که دندانهای کاین و مولر شیری با درجات متفاوتی متأثر می‌شوند و دندانهای دایمی معمولاً طبیعی هستند. (۷)، بعضی مطالعات وجود دارد که انواعی از هایپوفسفاتازیا را گزارش کرده‌اند که با درگیری دندانهای دایمی همراه است. (۳، ۶ و ۹) نکته حائز اهمیت اینکه در بیمار گزارش شده، یافته‌های دندانی مهمترین تظاهر بیماری بود که توجه به آن، منجر به تشخیص قطعی هایپوفسفاتازیا شد. بنابراین با توجه به اینکه زود از دست رفتن دندانهای شیری، اغلب اولین و بعضی اوقات تنها سمپتوم آشکار فرم‌های ملایم‌تر بیماری

هایپوفسفاتازیا است، بنابراین دندانپزشک کودکان می‌تواند در کشف و تشخیص این بیماری، یک نقش اساسی را ایفا کند. (۱۰ و ۳)

در حال حاضر، درمانی قطعی برای بیماری وجود ندارد. نشان داده شده است که انجام درمانهای علامتی مانند کاربرد داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs)، برای بیماران مفید بوده است. (۴)، بهترین روشهای درمانی مطرح شده در تحقیقها که ممکن است در آینده مورد استفاده کلینیکی قرار گیرند، شامل استفاده از هورمون پاراتیروئید و درمان جایگزینی آنزیم با کاربرد یک فرم نوترکیب محلول آکالین فسفاتاز انسانی می‌باشد. (۱۱ و ۲) گزارش شده است که هورمون پاراتیروئید سبب افزایش قابل توجه آکالین فسفاتاز سرم و تجدید ساخت (Turnover) استخوان و نیز بهتر شدن تحرک، کاهش درد و بهبود شکستگی در هایپوفسفاتازیا می‌شود. (۱۲)

مهمترین شرایط و بیماریهایی که می‌توانند با ازدست رفتن زودتر از موعد دندانهای شیری همراه شوند و در تشخیص افتراقی هایپوفسفاتازیا باید به آنها توجه شود، شامل پریودنتیت مهاجم موضعی دندانهای شیری (که قبلاً پریودنتیت موضعی پیش از بلوغ خوانده می‌شد)، نوتروپنی، نقص چسبندگی لکوسیت، سندرم پاپیلون لفور و هیستوسیتوز سلول لانگرهانس هستند. پریودنتیت مهاجم موضعی دندانهای شیری، معمولاً با از دست رفتن اتصالات در ناحیه مولرهای شیری به شکل دو طرفه و قرینه و در کودکانی که شواهدی از بیماری سیستمیک ندارند، دیده می‌شود. این حالت با التهاب خفیف تا متوسط لثه همراه است و جرم هم ممکن است وجود داشته باشد. در نوتروپنی که با کمبود تعداد نوتروفیلها در شمارش افتراقی گلبولهای خونی تشخیص داده می‌شود، ژنژیویت شدید و از دست رفتن قابل ملاحظه استخوان آلوئولار رخ می‌دهد و همزمان افزایش استعداد کودک به عفونتهای راجعه مانند عفونتهای گوش میانی، تنفسی و پوستی وجود دارد. نقص چسبندگی لکوسیت، یک بیماری ژنتیکی نادر است که در آن پروتئین سطحی CD₁₈ موجود بر روی لکوسیتها، ناقص یا غایب است. این امر منجر به مهاجرت ضعیف لکوسیتها به نواحی عفونی و اختلال عملکرد فاگوسیتوز می‌شود. به علت بروز بالای آبسه‌های پوستی، عفونتهای راجعه گوش میانی، پنومونی و دیگر عفونتهای باکتریال بافت نرم، تشخیص این

معمول شامل بزرگ شدن لثه، زخم، لقی دندانها با توسعه استخوان آلوئول و نیز ضایعات تخریبی و مجزای استخوانی است که می‌تواند در رادیوگرافی مشاهده شود. دندانها ممکن است به حالت «شناور در هوا» درآیند و در نهایت از دست بروند. (۷)

نتیجه‌گیری

هیپوفسفاتازیا، یک اختلال ارثی نادر است که با مینرالیزاسیون غیرنرمال بافتهای اسکلتی و دندانی همراه است. با توجه به اینکه زود از دست رفتن دندانهای شیری، اغلب اولین و بعضی اوقات تنها سمپتوم آشکار فرم‌های ملایمتر بیماری است، بنابراین دندانپزشک کودکان می‌تواند در کشف و تشخیص این بیماری، یک نقش اساسی را ایفا کند.

بیماری معمولاً قبل از تظاهر علایم دندانی صورت می‌گیرد. علایم دندانی این بیماری به صورت از دست رفتن زودهنگام و سریع استخوان در اطراف تقریباً همه دندانهای شیری و نیز وجود التهاب قابل ملاحظه مشخص می‌شود. سندرم پاپیلون لفور، بیماری نادری است که علایمی از شروع پریودنتیت شدید در سری دندانهای شیری یا انتقالی را دارد و با التهاب شدید لثه و از دست رفتن سریع استخوان آلوئول همراه است. این اختلال ژنتیکی به آسانی در معاینات کلینیکی با یافتن هایپرکراتوز کف دست و پاها تشخیص داده می‌شود. هیستوسیتوز سلول لانگرهانس، یک اختلال نادر دوران کودکی است که با تظاهر معمول انفیلتراسیون هیستوسیت‌ها به استخوانها، پوست، کبد و دیگر ارگانها همراه است. در ۱۰٪-۲۰٪ موارد، انفیلتراسیون اولیه در حفره‌دهان روی می‌دهد که معمولاً در مندیبل است. یافته‌های

REFERENCES

1. Mornet E. Hypophosphatasia. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008 Mar; 22(1): 113-27.
2. Alonso G, Varsavsky M. Hypophosphatasia: New therapeutic approaches. Med Clin. 2009 Jan; 132(3): 108-11.
3. Reibel A, Maniere MC, Clauss F, Droz D, Alembik Y, Mornet E, et al. Oro dental phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia. Orphanet J Rare Dis. 2009 Feb; 21(4): 6-9.
4. Mornet E. Hypophosphatasia. Orphanet J Rare Dis. 2007 Oct; 4(2): 40-43.
5. Whyte MP. Hypophosphatasia and the role of alkaline phosphatase in skeletal mineralization. Endocr Rev. 1994 Aug; 15(4): 439-61.
6. Whyte MP, Teitelbaum SL, Murphy WA, Bergfeld MA, Avioli Lv. Adult hypophosphatasia. Clinical, laboratory, and genetic investigation of a large kindred with review of the literature. Medicine (Baltimore) 1979 Sept; 58(5): 329-47.
7. Pinkham JR, Casamassimo PS, Fields HW, Mctigue DJ, Nowak A. Pediatric dentistry infancy through adolescence. 4th ed. Philadelphia: Saunders Co; 2005, Ch 3: 61-73, Ch 24: 414-422.
8. McDonald RE, Avery DR, Dean JA. Dentistry for the child and adolescent. 8th ed. St. Louis: Mosby; 2004, Ch 7, 103-147.
9. Olsson A, Matsson L, Blomquist HK, Larsson A, Sjodin B. Hypophosphatasia affecting the permanent dentition. J Oral Pathol Med. 1996 Jul; 25(6): 343-7.
10. Plagmann HC, Kocher T, Kuhrau N, Caliebe A. Periodontal manifestation of hypophosphatasia. A family case report. J Clin Periodontol. 1994 Nov; 21(10): 710-16.
11. Millan JL, Narisawa S, Lemire I, Loisel TP, Boileau G, Leonard P, et al. Enzyme replacement therapy for murine hypophosphatasia. J Bone Res. 2008 Jun; 23(6): 775-6.
12. Schalin-Jantti C, Valimaki M, Mornet E. PTH treatment in adult hypophosphatasia: Significant increase in S-AP, improvement of pain and fracture healing in two siblings with *ALPL* gene mutations G339R and E191K. 2010; [119]. Available: <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0022/ea0022p119.htm>. June 10, 2010.