

ترجمه:

دکتر محمدحسن هدایتی اُمّامی - متخصص داخلی - غدد
دکتر البرز هدایتی اُمّامی - متخصص داخلی

اندوکرینولوژی و متابولیسم - بخش ۲

بیماری‌های استخوان و متابولیسم مواد معدنی

درمان بیماری پازه استخوان

ساخت داروهای موثر و قوی، فلسفه درمان بیماری پازه استخوان را دگرگون کرده است (جدول ۱)؛ قدیم تنها بیماران علامتدار را درمان می‌کردند، لیکن اکنون بیماران فاقد علائم را هم تحت درمان قرار می‌دهند تا از عوارضی که درانتظارشان هست، جلوگیری شود. طبق دستورالعمل انجمن طبابت بالینی غدد داخلی (Endocrine Society Clinical Practice) که در ۲۰۱۴ منتشر شد، جایز است اکثر مبتلایان به بیماری پازه فعال که در معرض ابتلاء به عوارض هستند، تحت درمان دارویی قرار بگیرند. در موارد زیر می‌باید درمان را شروع کرد:

- برای کنترل علائم ناشی از بیماری پازه دارای فعالیت متابولیک؛ علائمی مثل درد استخوان، شکستگی، سردرد، درد ناشی از رادیکولوپاتی یا آرتروپاتی پازه‌ای، یا عوارض عصبی.

- برای کاستن از جریان خون موضعی و به حداقل رساندن مقدار خونریزی زمان عمل در بیمارانی که برای علاج ناحیه فعال پازه‌ای، نیاز به جراحی پیدا می‌کنند.

- برای کاستن از هیپرکلسیوری که ممکن است در دوران بی‌حرکتی رخ بدهد.

- برای کاستن از خطر بروز عوارض در زمانی که فعالیت این بیماری زیاد است (ALP بالا رفته است) و مواردی که ضایعه جای آسیب‌پذیرتری از استخوان‌ها را گرفتار کرده است؛ جاهایی مثل استخوان‌هایی که وزن بدن را تحمل می‌کنند، نزدیک مفصل‌های بزرگ، جسم مهره‌ها و مجموعه قرار گرفته‌اند. آیا شروع درمان در مراحل اولیه، از عوارض دیررس جلوگیری می‌کند؟ این موضوع هنوز خوب روشن نشده است. در مطالعات اتفاقی شده در انگلستان،

بین بیمارانی که برای کنترل علائم (درد استخوان) تحت درمان دارویی قرار گرفتند و آنهایی که برای طبیعی شدن ALP، بی‌فسفونات‌ها را خوردند، تفاوتی از نظر درد استخوان، میزان شکستگی‌ها، کیفیت زندگی، و کاهش شنوایی مشاهده نشد. ولی نتیجه‌گیری‌های این مطالعات، مورد بحث و جدل است زیرا اکثر بیماران در گذشته تحت درمان با بی‌فسفونات‌ها قرار گرفته بودند. شاید نتایج را نتوان عمومیت داد، زیرا تغییر شکل‌های استخوانی که در بیماری پازه پیدا می‌شود، ممکن است سال‌ها طول بکشد تا ظاهر شود. احتمالاً سرکوب فعالیت بیماری پازه که ساختمان استخوان را به حال طبیعی برمی‌گرداند، از تغییر شکل بیشتر استخوان و عوارض آن جلوگیری می‌کند. داروهای مجاز برای درمان بیماری پازه (جدول ۱)، میزان بسیار بالای استخوان‌خواری را سرکوب می‌کنند و به طور ثانویه، میزان بالای استخوانسازی را کاهش می‌دهند. در اثر کاهش تبدلات استخوان، جای طرح‌های ساختمانی پازه‌ای، از جمله نواحی استخوانی درهم تنیده کمتر کانی شده را استخوان اسفنجی و تیغه‌ای طبیعی می‌گیرد. از روی کاهش مارکرهای استخوان سازی در سرم (ALP و P1NP) و کاهش مارکرهای استخوان‌خواری در ادرار یا سرم (N-telopeptide، C-telopeptide)، می‌توان کاهش تبدلات استخوان را تایید کرد. بی‌فسفونات‌ها، ستون اصلی درمان دارویی بیماری پازه هستند. در بین آنها اکنون اسید Zoledronic را مخصوصاً برای آنهایی که بیماریشان شدید است، یا نیاز به طبیعی شدن سریع تبدلات استخوان دارند، به عنوان انتخاب اول توصیه می‌کنند (یعنی بیمارانی که دارای

مختلف، بر مبنای توانایی آنها در طبیعی کردن یا پایین آوردن سطح ALP، در جدول ۱ خلاصه شده است. البته میزان تاثیر قابل مقایسه نیست زیرا از مطالعات متفاوت به دست آمده اند.

فرآورده تزریق زیر پوستی کلسیتونین ماهی آزاد برای درمان بیماری پازه مجوز گرفته است، ولی چون تاثیرش کم است به ندرت مورد استفاده قرار می گیرد و تنها در بیمارانی مصرف می شود که قادر به تحمل بیفسفونات ها نیستند یا استفاده از بی فسفونات ها ممنوع است.

برای بیمارانی که تجویز بیفسفونات ها برای آنان ممنوع است، انتخاب دیگر Denosumab است؛ Denosumab آنتی بادی ضد RANKL است و گزارش شده که ALP را کم می کند، ولی برای این منظور مجوز ندارد و کمتر از بیفسفونات ها تاثیر دارد و اثرش مدت کمتری دوام می کند. بیماری های اسکروزای استخوان استئوپتروز استئوپتروز (Osteopetrosis) به گروهی از بیماری ها اطلاق می شود که در اثر اختلال شدید در استخوان سازی مرتبط با استئوکلاست ها رخ دهد. برای توصیف آنها اغلب از اصطلاحاتی دیگر استفاده می شود، از جمله:

- بیماری استخوان مرمری (Marble bone) که در آن ناحیه گرفتار استخوان، تمام پرتوهای x را به خود می گیرد.

- بیماری Albers-Schonberg، که به شکل خفیف تر بزرگسالی استئوپتروز اطلاق می شود و به نام استئوپتروز نوع ۲ اتوزومی غالب هم معروف است. انواع اصلی استئوپتروز عبارتند از:

- استئوپتروز بدخیم (شدید شیرخوارگی اتوزومی مغلوب) و خوشخیم (بزرگسالی اتوزومی غالب) نوع ۱ و ۲. شکل بینابین اتوزومی مغلوب که نادر است، پیش آگهی خوشخیم تری دارد. کمبود انیدراز کربونیک ۲ که اتوزومی مغلوب است، باعث استئوپتروزی با شدت متوسط همراه با اسیدوز لوله ای کلیه و کلسیفیکاسیون مغزی می شود.

اتیولوژی و ژنتیک

جانورانی هم در طبیعت دچار مرضی می شوند که شبیه استئوپتروز انسانی است. با حذف ژن ها هم توانسته اند جانورانی را در آزمایشگاه، دچار چنین مرض هایی بکنند. با مطالعه مواردی که به صورت روبه ادای طبیعی وجود دارد و با کمک آنها، مبنای ژنتیکی استئوپتروز را مورد کنکاش قرار داده اند.

نقص اصلی در استئوپتروز عبارتست از حذف توان استئوکلاست ها در استخوان سازی و حفظ توان استئوبلاست ها در ساختن استخوان. استئوپتروز گرین (OPG) گیرنده محلول تله مانندی است که به RANKL ترشح شده از استئوبلاست ها می چسبد RANKL همان میانجیگری است که موجب تمایز یافتن استئوکلاست ها می شود و همچنین استئوکلاست ها را به فعالیت وامیدارد (شکل ۱). موش های ترانسژنتیکی که OPG را

نام دارو	دوز و راه مصرف	طبیعی شدن فسفاتاز قلیانی (ALP)
Zoledronic acid	۵ میلی گرم وریدی در عرض ۱۵ دقیقه	۹۰٪ بیماران در عرض شش ماه
Pamidronate	۳۰ میلی گرم در روز وریدی در عرض ۴ ساعت، برای سه روز	حدود ۵۰٪ بیماران
Risedronate	۳۰ میلی گرم در روز خوراکی برای دو ماه	۷۳٪ بیماران
Alendronate	۴۰ میلی گرم در روز خوراکی برای شش ماه	۶۳٪ بیماران
Tiludronate	۸۰۰ میلی گرم در روز خوراکی برای سه ماه	۳۵٪ بیماران
Etidronate	۲۰۰-۴۰۰ میلی گرم در روز خوراکی برای شش ماه	۱۵٪ بیماران
Calcitonin (Miacalcin)	۱۰۰ واحد زیرپوستی برای ۶-۱۸ ماه (می توان به ۵۰ واحد سه بار در هفته تقلیل داد).	کاهش فسفاتاز قلیانی تا ۵۰٪

جدول ۱) داروهای مجوزدار برای درمان بیماری پازه استخوان

علائم عصبی هستند، به خاطر ضایعات لیتیک، درد شدید استخوان دارند، خطر شکستگی در آنان زیاد است، یا به خاطر ناحیه فعالی از بیماری، قرار است تحت جراحی انتخابی قرار بگیرند). اسید Zoledronic در قیاس با بیفسفونات های خوراکی، سریع تر و در نسبت بالایی از بیماران (بیش از ۹۰٪)، تبادلات استخوانی را به حال طبیعی در می آورد و اثرات درمانی اش ماه ها و حتی سال ها دوام می کند. پنج میلی گرم آن را در عرض ۲۰ دقیقه به بیمار وریدی انفوزیون می کنند؛ توصیه می شود در افراد سالخورده و در کسانی که اختلال خفیف کار کلیه دارند، سرعت انفوزیون آهسته تر باشد. در مواردی که اختلال کار کلیه بیشتر (میزان فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۳۵ میلی لیتر در دقیقه) است، تجویز اسید Zoledronic ممنوع است، زیرا خطر بدتر شدن کار کلیه زیاد است. حدود ۲۰-۲۵ درصد بیماران پس از تزریق اول دچار عارضه انفلوزنا مانند می شوند، با تجویز استامینوفن یا دیگر NSAID ها تا اندازه ای می توان از شدت آن جلوگیری کرد. در آن افرادی که بیماریشان خفیف است یا درجات خفیفی از اختلال کار کلیه دارند، می توان از بی فسفونات های خوراکی Alendronate یا Risedronate استفاده کرد.

آداب خوردن بیفسفونات های در شکل زیر ذکر شده است. اولین داروی مفید بالینی امروزه دیگر استفاده نمی شود زیرا تاثیر کمی داشت و در بسیاری از بیماران باعث استئومالاسی می شد. تاثیر داروهای

آداب خوردن قرص آلدروونات

Alendronate

هفته‌ای یک قرص ۷۰ میلی‌گرمی آلدروونات

برای درمان پوکی استخوان طبق دستور پزشک

- یک روز ثابت هفته را برای خوردن این قرص انتخاب کنید.
- شام که خوردید، جزء آب خالی هیچ چیز دیگر، نه بخورید و نه بنوشید.
- صبح باید ناشتا بمانید.
- پس از بیدار شدن از خواب و انجام کارهای شخصی، یک لیوان را پر آب کنید. قرص را بخورید، آب را هم رویش بنوشید. همه یک لیوان آب را بنوشید.
- خم نشوید. دراز نکشید. می‌توانید راست بنشینید یا بایستید.
- کاری نکنید که به شکم شما فشار وارد شود. مثلاً زور نزنید، چیز سنگین بلند نکنید.
- نیم ساعت بعد می‌توانید صبحانه یا داروهای دیگران را بخورید. و طبق روال معمول به کار و زندگی خود ادامه بدهید.

همه این احتیاط‌ها برای آن است

که قرص آلدروونات به مری شما آسیب وارد نکند.

تظاهرات بالینی

میزان بروز استئوپتروز شدید (بدخیم) اتوزومی مغلوب بین ۱ در ۲۰۰۰۰ الی ۱ در ۵۰۰۰۰ تولد زنده است. جریان بازسازی در استخوان و غضروف متوقف شده است، به همین دلیل در اثر تنگ ماندن سوراخ‌ها در جمجمه یک یا چند عصب جمجمه‌ای دچار فلج می‌شود. با حذف بازسازی استخوان‌ها، فضای کافی برای مغز استخوان فراهم نمی‌شود و در نتیجه خونسازی خارج از مغز استخوان به جریان می‌افتد و بیمار دچار هیپراسپلنیسم و پانسیتوپنی می‌شود. اطفال و کودکان خردسال ممکن است دچار هیپوکلسمی شوند، زیرا استئوکلاست‌های آنان قادر به استخوان‌خواری نیستند. اطفال مبتلا به این بیماری، اگر تحت درمان قرار نگیرند اغلب پیش از ۵ سالگی جان خود را از دست می‌دهند.

استئوپتروز خوشخیم بزرگسالی مرضی اتوزومی غالب است که در رادیوگرافی‌هایی که برای بررسی شکستگی‌های استخوان انجام می‌شود، آن را تشخیص می‌دهند. شیوع آن یک در صد هزار الی یک در پانصد هزار است. سیر آن همیشه خوشخیم نیست، زیرا در اثر کاهش بینایی و شنوایی، مشکلات پسیکوموتور، استئومیلیت فک تحتانی و سایر عوارضی که معمولاً در شکل جوانان این بیماری دیده می‌شود، فرد مبتلا دچار شکستگی‌های مکرر می‌شود، در برخی از خانواده‌ها، چون بیماری نافذ نیست، یک نسل مصون از این بیماری می‌ماند، ولی در خانواده‌های دیگر که شکل خوشخیم این بیماری را دارند، کودکانی متولد می‌شود که دچار نوع شدید آن هستند. شکل خفیف این بیماری معمولاً نیازی به درمان ندارد.

رادیوگرافی

معمولاً افزایش متقارن توده استخوان با ضخیم شدن، هم استخوان قشری و هم استخوان تیغه‌ای وجود دارد. دیافیزها و متافیزها پهن می‌شود در ستیغ ایلیاک، انتهای استخوان‌های دراز و در جسم مهره‌ها، نوارهای اسکالروزی و شفاف یک در میان دیده می‌شود. جمجمه، مخصوصاً در ناحیه قاعده معمولاً ضخیم است و سینوس‌های اطراف بینی و ماستوئید، خانه‌های هوایی نساخته‌اند.

یافته‌های آزمایشگاهی

تنها یافته‌های آزمایشگاهی با اهمیت، یکی افزایش سطح TRAP ترشح شده از استئوکلاست‌ها در سرم و دیگری افزایش ایزوآنزیم مغزی کراتین کیناز در سرم است. در موارد شدید، سطح کلسیم سرم ممکن است کم و سطح هورمون پاراتیروئید و 1,25-dihydroxyvitaminD ممکن است در واکنش به هیپوکلسمی، افزایش یافته باشد.

بیش از اندازه بیان می‌کنند، دچار استئوپتروز می‌شوند؛ علت آن با احتمال زیاد مهار تأثیر RANKL است. موش‌هایی که کمبود RANK دارند، فاقد استئوکلاست هستند و دچار استئوپتروز شدید می‌شوند. جهش مغلوب انیداز کربونیک ۲ (CAII)، استئوکلاست‌ها را از ایجاد محیطی اسیدی در منطقه روشن بین کناره‌های ناصاف خود و سطح کانی مجاور بازمی‌دارد. بنابراین فقدان CAII، توان استخوان‌خواری استئوکلاست‌ها را کاهش می‌دهد. در شکل‌های دیگر بیماری انسانی، نقص‌های ژنتیکی به این روشنی نیست.

حدود نیمی از مبتلایان به استئوپتروز بدخیم اطفال، دارای جهش در ژن TCIRG1 هستند؛ این ژن رمزگذار جزو ویژه استئوکلاست پمپ پروتون واکوئولی است. با میانجیگری این پمپ است که در فضای بین لبه کانی استخوان و لبه ناصاف استئوکلاست، محیطی اسیدی فراهم می‌شود. جهش‌های CLCN7 که ژن کانال کلراید است، باعث استئوپتروز اتوزومی غالب نوع ۲ می‌شود.

درمان استئوپتروز

پیوند مغز استخوان از هم نوع با HLA یکسان، در برخی از کودکان موفقیت آمیز بوده است. در پی پیوند مغز استخوان، بیمار صاحب یاخته‌ای پیش‌تاز می‌شود و استئوکلاست‌هایی با کار طبیعی پیدا می‌کند. در پیگیری‌های درازمدت پس از این پیوند، نمای رادیولوژیک، مثلاً تغییر شکل بطری ارنل مایر مانند، بهتر می‌شود، ولی بهبودی کامل رخ نمی‌دهند. هرگاه کودکان پیش از ۴ سالگی تحت پیوند مغز استخوان قرار بگیرند احتمال زیاد دارد علاج قطعی پیدا کنند. با پیوند مغز استخوان با HLA متفاوت، میزان شکست بسیار بیشتر است.

در مطالعاتی محدود تعداد اندکی از بیماران را تحت درمان با انترفون $1\beta-\gamma$, 1,25-dihydroxyvitaminD که مستقیماً استئوکلاست‌ها را تحریک می‌کند، متیل پردنیزولون و رژیم غذایی کم کلسیم/پر فسفات قرار داده اند. گفته اند کم و بیش سودمند بوده است.

برای برداشتن فشار از روی عصب بینایی و شنوایی، درمان جراحی جایز است. برای درمان شکستگی‌ها و عوارض آن، از جمله جوش خوردن‌های ناهنجار و تغییر شکل‌های پس از شکستگی‌ها، اقدامات ارتوپدی لازم می‌شود.

PKNODYSOSTOSIS

پیکنودیساستوز شکل اتوزومی مغلوب استئواسکلروز است. معتقدند نقاش امپرسیونیست معروف فرانسوی، Henri de Toulouse-Lautrec، دچار این بیماری بود.

مبنای مولکولی آن شامل جهش‌هایی در ژنی است که Cathepsin K را رمزگذاری می‌کند:

Cathepsin K متالو پروتئیناز لیزوزومی است که به مقدار فراوان در استئوکلاست‌ها بیان می‌شود و برای تجزیه و تخریب ماتریکس استخوان، آنزیمی پراهمیت است. در این بیماری استئوکلاست‌ها حضور دارند، ولی قادر

به انجام کار طبیعی خود نیستند. پیکنودیساستوز یکی از انواع کوتولگی با اندام‌های کوتاه است. با شکستگی‌های مکرر تظاهر می‌کند، طول عمر بیماران معمولاً طبیعی است. نماهای بالینی عبارتند از کوتاهی قد، کیفواسکولیوز و تغییر شکل‌های قفسه سینه، زیادی قوس کام، پروپتوز، اسکلرای آبی، تغییر شکل‌های گوناگون از جمله کوچکی چهره و چانه، برجستگی پیشانی-پس سر، بینی منقار



مانند، جمجمه بزرگ، و زاویه فک باز، دست‌های کوچک مربع شکل، با ناخن‌های هیپوپلاستیک. رادیوگرافی، افزایش منتشر تراکم استخوان را نشان می‌دهد، ولی برخلاف استئوپتروز، در پیکنودیساستوز شکل استخوان‌های دراز طبیعی است. درزهای جمجمه باز است و فونتانل قدامی هم باز باقی می‌ماند؛ این دوازده مشخصات این بیماری است. سینوس‌ها، فک تحتانی، انتهای ترقوه و بندهای آخر انگشتان نیز ممکن است هیپوپلاستیک باشند.

دوام دندان‌های شیری و اسکلروز قاعده جمجمه هم شایع است. در بافت‌شناسی، ساختمان استخوان قشری طبیعی است و فعالیت استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها در آن زیاد است. آزمایشات بیوشیمیایی سرم طبیعی است و برخلاف استئوپتروز، بیمار دچار آنمی نیست.

درمانی برای این بیماری وجود ندارد و گزارش هم نکرده اند که اقدام به پیوند مغز استخوان کرده باشند.

دیسپلازی پیش‌رونده دیافیز

نام دیگر آن بیماری Camurati-Engelmann است. مرضی اتوزومی غالب است با مشخصات رادیولوژیک زیر: هیپرستوز دیافیز، ضخیم شدن متقارن و افزایش قطر سطوح اندوستال و پرپوستال دیافیز استخوانهای دراز، مخصوصاً در ران و تیبیا و کمتر در فیبولا، رادیوس، و اولنا. نقص ژنتیکی مربوطه را در ناحیه ای از کروموزوم ۲، ۱۹q۱۳ که رمزگذار فاکتور رشد تومور بتایک ($TGF-\beta 1$) است، پیدا کرده اند. این جهش فعالیت $TGF-\beta 1$ را زیاد می‌کند.

شدت نمای بالینی در بیماران مختلف فرق می‌کند. شایع‌ترین علامت مراجعه، درد و حساسیت این یا آن ناحیه بدن، خستگی، کاهش توده عضلات، و اختلال در راه رفتن است. به خاطر ضعف عضلانی ممکن است آن را با دیستروفی عضلانی اشتباه بگیرند. قد و قواره مشخصی دارند: اندام‌های باریک با توده عضلانی کم، ولی برجسته، و استخوان‌های قابل لمس. اگر جمجمه هم گرفتار باشد، سر بزرگ است با پیشانی برجسته و چشم‌های بیرون زده. بیمار ممکن است دچار نشانه‌های فلج اعصاب جمجمه‌ای، هیدروسفالی، هیپوگنادی مرکزی و پدیده راینود هم باشد. در رادیوگرافی استخوان لکه‌هایی از استخوان‌های نوساخته اندوستال و پرپوستال در طول دیافیز استخوان‌های دراز دیده می‌شود، این ضایعات رو به پیشرفت هستند. در اسکن ایزوتوپی جذب ماده رادیوآکتیو در نواحی گرفتار بیش از حد است.

درمان با دوز کم گلوکوکورتیکوئیدها درد استخوان را تسکین

Melorheostosis درمان خاصی ندارد و اقدامات جراحی برای اصلاح کنتراکتورها هم، اغلب ناموفق بوده است.

Osteopoikilosis

معنی تحت الفظی Osteopoikilosis، "استخوان منقوط" است. بیماری اتوزومی غالب خوشخیمی است که در آن کانون‌های اسکروز استخوانی بیشمار، معمولاً گرد یا بیضوی در اپیفیز و متافیزهای مجاور آن وجود دارد؛ اندازه و شکل این کانون‌ها گوناگون است. این ضایعات در همه استخوان‌ها غیر از جمجمه و دنده ها و مهره‌ها پیدا می شود. ممکن است با ضایعات متاستاتیک اشتباه شود. نکته اصلی در تشخیص افتراقی آن است که ضایعات سال ها بدون تغییر می مانند و در اسکن ایزوتوپی استخوان، ماده رادیوآکتیو را در خود جمع نمی کنند. در برخی از خانواده‌ها با خال‌های بافت همبندی موسوم به Dermatofibrosis lenticularis disseminata همراه است. چنین وضعی را سندروم Buschke-Ollendorff می‌نامند.

اکثر موارد در اثر جهش‌هایی در ژن LEMD3 ایجاد می شود. این ژن در راه صدور/ اجرای پروتئین مورفوزئینک استخوان (BMP) دخالت دارد. در آزمایش بافتی تیغه‌های استخوانی گرچه طبیعی اند، ولی ضخیم شده اند و جزایری از استخوان قشری طبیعی هم دیده می شود درمانی جایز نیست.

استئواسکلروز مرتبط با هپاتیت C

استئواسکلروز مرتبط با هپاتیت (HCAO) C استئواسکلروز منتشر اکتسابی است که در بزرگسالان مبتلا به عفونت هپاتیت C دیده می شود. پس از چندین سال دوره نهفتگی، بیمار دچار درد منتشر استخوان های مربوط به اندام ها می شود و توده استخوانی به طور منتشر زیاد شده است و سطح ALP سرم افزایش می یابد.

در بیوپسی استخوان و بررسی مورفولوژی بافتی معلوم می شود میزان استخوان سازی افزایش یافته و میزان استخوان خواری کم شده و تعداد استئوکلاست‌ها هم به نحو فاحشی کاهش یافته، استخوان تیغه ای هم پرتراکمتر شده است. در یک بیمار سطح OPG سرم افزایش یافته بود و در بیوپسی استخوان، تعداد زیادی استئوبلاست OPG مثبت وجود داشت و تعداد استئوکلاست ها هم کم شده بود. درمان تجربی شامل کنترل درد می شود و بیماران ممکن است به بیفسفونات‌ها پاسخ سودمندی بدهند. درمان ضد ویروسی درازمدت ممکن است این بیماری استخوانی را به حال عادی برگرداند.

ادامه این مطلب را در شماره بعدی می خوانید.

می دهد و ممکن است استخوان‌های نوساخته ناهنجار را به حال عادی برگرداند. درمان متناوب با بیفسفونات‌ها در معدودی از بیماران موجب بهبود بالینی می شود. با رسیدن به سن بزرگسالی ممکن است فعالیت بیماری تخفیف یابد.

HYPEROSTOSIS CORTICALIS GENERALISATA

این بیماری نام دیگری هم دارد: بیماری van Buchem. بیماری اتوزومی مغلوبی است با مشخصات زیر: هیپر استئوز اندوستال که در آن استئواسکلروز، جمجمه، فک تحتانی، ترقوه و دنده‌ها را فرا می‌گیرد. تظاهرات اصلی آن عبارتند از تنگ شدن سوراخ های جمجمه ای و تحت فشار قرارگرفتن اعصاب که ممکن است باعث آتروفی عصب بینائی، فلج چهره، و کری شود. در بزرگسالان فک تحتانی ممکن است بزرگ شود. سطح ALP سرم ممکن است زیاد شود که نشان می دهد.

بازسازی استخوان ناهماهنگ است در آن میزان استخوانسازی استئوبلاستی، زیاد و میزان استخوانخواری استئوکلاستی، کم است. در نتیجه، مقدار استخوان طبیعی افزایش می‌یابد. هیپر استئوز اندوستال با سینداکتیلی که sclerosteosis نامیده می‌شود، شکل شدیدتر آن است. نقص‌های ژنتیکی در هر دو مورد sclerosteosis و بیماری Buchem با جهش‌هایی در ژن SOST همراه است.

MELORHEOSTOSIS

این بیماری ممکن است به صورت تک‌گیر یا به صورت طرحی مطابق با بیماری اتوزومی مغلوب باشد. تظاهر اصلی آن عبارتست از هیپر استئوز خطی پیشرونده در یک یا چند استخوان اندام ها، معمولاً در اندام های تحتانی. نام این بیماری از نمای رادیولوژیک ضایعه در استخوان گرفته شده است که شبیه موم ذوب شده ایست که همچون یک قطره از شمع به پائین سرازیر شده است. علائم در دوران کودکی ظاهر می شود و کودک از درد یا سفتی ناحیه گرفتار اسکروز شاکی است. ممکن است توده های نایجایی در بافت نرم وجود داشته باشد که از غضروف یا بافت استخوانی تشکیل شده است. و پوست روی آن استخوان، تغییراتی شامل نواحی شبیه اسکلرودرما و هیپرتریکوز نشان بدهد. در بزرگسالی بیماری سیر پیشرونده ندارد، ولی بیمار از درد و سفتی همچنان شکایت می کند. یافته‌های آزمایشگاهی قابل ذکرى ندارد. در ضایعه استخوانی مبتلایان به Melorheostosis، دو جهش سوماتیک یافته اند: یکی جهش‌هایی سوماتیک در ژن MAP2K1 که باعث می شود فعالیت MEK1 در پایین دست راه RAS افزایش یابد و دیگری جهش‌هایی سوماتیک در SMAD3 که فعالیت راه TGF- β / SMAD را زیاد می‌کند.