

ترجمه:

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

اندوکرینولوژی و متابولیسم - بخش ۳

بیماری‌های استخوان و متابولیسم مواد معدنی

بیماری‌های مرتبط با نقص کانی شدن

هیپوفسفاتازی

بیماری ارثی نادری است که به صورت راشیتیس در شیرخواران و کودکان، و استئومالاسی در بزرگسالان تظاهر می‌کند؛ برخلاف انتظار، سطح فسفاتاز قلیائی سرم کم است. فراوانی اشکال شدید نوزادی و شیرخوارگی در کانادا یک در صد هزار تولد زنده است؛ این فراوانی زیاد، مربوط به شیوع زیاد آن در منونیت‌ها و هویت‌ها (از مسیحیان مهاجر در کانادا با جامعه بسته) است. در آمریکایی‌های آفریقایی تبار، نادر است. شدت بیماری بسیار متفاوت است از مرگ داخل زهدانی همراه با کمبود شدید کانی شدن در یکطرف و افتادن پیش رس دندان‌ها به عنوان تنها تظاهر در برخی از بزرگسالان در طرف دیگر. موارد شدید به صورت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسند، ولی برای اشکال خفیف‌تر، طرح توارث این اندازه روشن نیست.

این بیماری در اثر کمبود ALP غیراختصاصی بافتی (استخوان/کبد/کلیه TNSALP) ایجاد می‌شود؛ این آنزیم گرچه در همه جا وجود دارد، لیکن تنها در استخوان موجب ناهنجاری‌هایی می‌شود. سطح سایر ایزوآنزیم‌های ALP و فعالیت آنها (در یاخته زایا، روده، جفت) طبیعی است. در اثر نقص در فعالیت ALP، مواد اصلی تاثیرپذیر طبیعی آن، در بدن انباشته می‌شود. این مواد عبارتند از:

Phosphoethanolamine (PEA)

Inorganic pyrophosphate (PPi)

Pyridoxal - 5'phosphate (PLP)

PPi مهارکننده پرقدرت رشد بلورهای هیدروکسی آپیتات

است، لذا تجمع آن، از کانی شدن ممانعت می‌کند. هیپوفسفاتازی در دوره جنینی آشکار می‌شود و اغلب با افزایش حجم مایع آمنیوتیک و مرگ داخل زهدانی همراه است. شکل شیرخوارگی آن پیش از شش ماهگی نمود بالینی پیدا می‌کند؛ این نوزادان وزن نمی‌گیرند، تغییر شکل‌های راشیتسمی دارند، علیرغم باز بودن عیان فونتانل‌ها، عملاً دچار کرانیوسینستوز هستند (در واقع آن نواحی جمجمه، به خوبی کانی نشده‌اند)، فشار داخل جمجمه‌شان زیاد است و در قفسه سینه، تورفتگی‌هایی دارند که آنان را مستعد ابتلاء به پنومونی می‌کند. هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری شایع است. میزان مرگ و میر در این شکل بیماری حدود ۵۰ درصد است. شیرخواران اگر این مرحله را پشت سر بگذرانند و به دوران کودکی برسند، پیش‌آگهی بهتری دارند.

هیپوفسفاتازی کودکان نمای بالینی گوناگونی دارد. افتادن پیش‌رس دندان‌های شیری (پیش از ۵ سالگی) از نشانه‌های برجسته این شکل بیماری است. به خاطر راشیتیس این کودکان دیر راه می‌افتند، راه رفتن اردکوار دارند، قدشان کوتاه است و دولیکوسفالند با پیشانی برجسته. این بیماری اغلب در دوران بلوغ بهبود می‌یابد، ولی ممکن است در دوران بزرگسالی برگردد. هیپوفسفاتازی بزرگسالی در سنین میانه ظاهر می‌شود. بیمار از درد شکستگی‌های استرسی متاتارس‌ها که دیر جوش می‌خورد، یا درد ران در اثر شکستگی‌های کاذب ران شکایت دارد.

تظاهرات ممکن است جزئی و علامت اصلی آن درد عضله و سردردهای راجعه باشد. در بزرگسالان باید متوجه

هیپوفسفاتازی بود، زیرا تجویز بیفسفونات ها، به جای آنکه شکنندگی استخوان را کم کند، باعث افزایش آن می شود.

در بررسی آزمایشگاهی، علیرغم وجود شواهد بالینی و رادیولوژیک استئومالاسی، معلوم می شود سطح ALP، کم و سطح کلسیم و فسفر سرم، طبیعی یا زیاد است. سطح هورمون پاراتیروئید، 25-hydroxyvitamin D و 1,25-di-hydroxyvitamin D سرم طبیعی است. افزایش Pyridoxal (PLP) 5'-phosphate خاص این بیماری است و حتی ممکن است در والدین فاقد علامت کودکی که دچار نوع شدید این بیماری است، وجود داشته باشد.

چون ویتامین B6 باعث افزایش سطح PLP می شود، یک هفته پیش از آزمایش باید مصرف مکمل های حاوی ویتامین B6 را قطع کرد.

برای یافتن جهش های حذف فعالیت ژن ALPL، آزمونی در اختیار داریم؛ این ژن رمزگذار TNSALP است. برخلاف سایر اشکال راشیتیزم و استئومالاسی باید از تجویز کلسیم و مکمل ویتامین D اجتناب کرد، زیرا هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری را شدیدتر می کند. در معدودی از بیماران رژیم غذایی کم کلسیم، گلوکوکورتیکوئیدها و کلسیتونین را به کار برده اند، ولی پاسخ ها متغیر بوده است. چون التیام شکستگی ها چندان خوب نیست، برای درمان شکستگی های حاد و به عنوان اقدامی پیشگیرانه برای شکستگی ها، بهترین اقدام گذاشتن میله در مغز استخوان است. در 2015، alfa Asfotase به عنوان درمان جایگزین در شکل های نوزادی / شیرخوارگی و جوانان مجوز گرفته است؛ alfa Asfotase، ALP غیراختصاصی بافتی است. در کودکان مبتلاء به شکل نوزادی / شیرخوارگی این بیماری، پس از ۷ سال درمان، جریان کانی شدن به طور مستمر بهتر شد، و نماهای دیگر این بیماری از جمله کار دستگاه تنفس و رشد هم بهبودی نشان داد.

استئومالاسی محوری

استئومالاسی محوری بیماری نادری است با مشخصات زیر: کانی شدن معیوب استخوانها؛ علیرغم طبیعی بودن سطح کلسیم و فسفات سرم. نمای بالینی آن عبارتست از بروز ناراحتی مزمن در استخوان های محوری بدن در مردی میانسال یا سالخورده.

بیمار ممکن است ازدرد مهره های گردنی هم شاکی باشد. یافته های رادیولوژیک عمدتاً استئواسکلروزی است که در اثر ضخیم شدگی تیغه های استخوانی خاص استئومالاسی ایجاد شده است.

بیش از همه، مهره ها، لگن، و دنده ها گرفتار می شود. در نمای بافتی، کانی شدن معیوب و استئوبلاست های مسطح و

غیرفعال دیده می شود. به نظر می رسد نقص اصلی، معیوب شدن اکتسابی کار استئوبلاست ها باشد. سیر بیماری خوش خیم است و درمان ثابت شده ای هم ندارد. درمان با کلسیم و ویتامین D تاثیری ندارد.

MUISSO ATCEFREPMI SISENEGORBIF

بیماری نادری است با علت نامعلوم. در هر دو جنس در میانسال و پس از آن ظاهر می شود، درد استخوان پیشرونده لاعلاجی دارد. با شکستگی های متعدد همراه است، بیمار را بی حرکت و زمین گیر می کند. تنها ناهنجاری بیوشیمیایی، زیادی ALP است. در رادیوگرافی استئومالاسی و استئوپنی منتشر و گاهی شکستگی های کاذب دیده می شود. نمای بافتی عبارتست از طرح درهم تنیده الیاف کلاژن با استئوبلاست ها و استئوکلاست های فراوان. در دو بیمار بزرگسال استفاده از هورمون رشد در کوتاه مدت بهبودی بالینی قابل ملاحظه ای ایجاد کرد، ولی پیامدهای درازمدت آن معلوم نیست. درمان موثر دیگری ذکر نشده است.

دیسپلازی فیبرو و سندروم MCCUNE-ALBRIGHT

دیسپلازی فیبرو بیماری تک گیری است با مشخصات زیر: وجود ضایعه فیبرو در یک یا چند استخوان؛ این ضایعات از مزانشیم استخوانساز تشکیل شده اند و بزرگ می شود. شکل چنداستخوانی آن با لکه های شیر-قهوه ای و زیادی کار دستگاه اندوکراین، نظیر بلوغ زودرس کاذب با منشاء تخمدانی همراه می شود؛ چنین حالتی را سندروم (MAS) MCCUNE-ALBRIGHT می نامند.

در اثر جهش های افزایش دهنده فعالیت در ژن GNAS1، فنوتیپ های متعددی ایجاد می شود. این ژن، رمزگذار جزء آلفای پروتئین G محرک است. GSA جهش های پس از زیگوت در مراحل مختلف اوایل تکوین جنین رخ می دهد، به همین دلیل وسعت و نوع بافت هایی که گرفتار می شود، در افراد مختلف فرق می کند و توضیح میدهد که چرا تغییرات پوست و استخوان، طرحی موزائیک دارد.

پیوند با GTP، پروتئین محرک GSA را به فعالیت در می آورد، و جهش های آن ناحیه از GSA که به طور انتخابی مانع فعالیت GTPASE می شود، منجر به آن می شود که راه صدور/اجرای دستورات CYCLIC AMP-PROTEIN KINASE A به حالت فعالیت دائمی درآید. چنین جهش هایی در گیرنده همبسته با پروتئین ممکن است موجب فعالیت خودمختار در استخوان (گیرنده هورمون پاراتیروئید)، پوست (گیرنده هورمون محرک ملانوسیت) شود؛



شکل ۱) رادیوگرافی
پسری ۱۶ ساله با دیسپلازی
فیبروی ابتدای ران راست. به
ضایعات کیستی متعدد از جمله
ضایعه شفاف بزرگ در ابتدای
تنه ران و برجستگی سطح
داخلی توجه کنید. گردن ران
هم دارای دو ضایعه کیستی
شفاف است.

و پیشرفتگی زیاد دارند. (coast of Maine) در قیاس
با ضایعات شیر- قهوه‌ای نوروفیبروماتوز که کناره‌های
صاف (COAST OF CALIFORNIA) دارند.

شایع‌ترین بیماری اندوکروینی، بلوغ جنسی زودرس کاذب
همان جنسی در دختران است. بیماری‌های اندوکروینی کمتر
شایع عبارتند از تیروتوکسیکوز، سندروم کوشینگ، آکرومگالی،
هیپرپاراتیروئیدی، هیپرپرولاکتینمی، و بلوغ کاذب پسران.

یافته‌های رادیولوژیک

در استخوان‌های دراز، ضایعات فیبروی دیسپلاستیک
معمولاً نواحی شفاف یکنواختی است با کناره‌های مشخص و
نازک. ضایعات ممکن است چندخانه باشند و نواحی تیغه‌ای
شفافی داشته باشند (شکل ۱). گرفتاری استخوان‌های چهره
معمولاً در رادیوگرافی به صورت ضایعاتی شفاف دیده می‌شود
و ممکن است نمای شیرمانند (leontiasis osea) به خود
بگیرند.

ضایعات رو به گسترش استخوان‌های مجموعه ممکن
است سوراخ‌ها را تنگ کند و باعث بروز آسیب عصب
بینایی، شنوایی و تظاهرات دیگر ناشی از تحت فشار قرار
گرفتن اعصاب مجموعه‌ای بشود.

یافته‌های آزمایشگاهی

فسفاتاز قلیایی سرم گاهی زیاد است، ولی سطح

غده‌های اندوکراین متعدد دیگر از جمله تخمدان (گیرنده
هورمون محرک فولیکول)، تیروئید (گیرنده هورمون محرک تیروئید)،
آدرنال (گیرنده هورمون آدرنوکورتیکوتروپین)، و هیپوفیز (گیرنده
هورمون آزادکننده هورمون رشد) هم گرفتار فعالیت خودمختار
می‌شود.

ضایعات استخوانی عمدتاً از یاخته‌های مزانشیمی تشکیل
شده است؛ یاخته‌هایی که به استئوبلاست تمایز نیافته‌اند،
نتیجه آن تشکیل استخوانی ناکامل است. در بخشی از نواحی
استخوان یاخته‌های شبیه فیبروبلاست، نمای استئوبلاست
به خود می‌گیرند و در آنجا ماتریکسی خارج یاخته‌ای تولید
می‌کنند که به صورت استخوانی اسفنجی، در هم تنیده می‌شود.
در نواحی دیگر، یاخته‌ها نمای کندروسیت‌ها را به خود می‌گیرند
که ماتریکس خارج یاخته‌های غضروف مانند می‌سازند.

تظاهرات بالینی

دیسپلازی فیبرو در مرد و زن به یکسان رخ می‌دهد، ولی MAS
با بلوغ زودرس در دختران شایع‌تر (ده به یک) است. شکل
تک‌استخوانی شایع‌ترین شکل این بیماری است و معمولاً
در افراد دارای سن ۲۰ و ۳۰ سال تشخیص داده می‌شود؛ فاقد
ضایعات پوستی است.

شکل چنداستخوانی معمولاً در کودکان کوچک‌تر از ده سال
دیده می‌شود و با افزایش سن پیشرفت هم می‌کند. آن مواردی که
در سنین پائین پیدا می‌شود، کلاً شدیدتر است. بیماری ممکن
است در دوران بلوغ فروخته بماند و در دوران آبستنی یا با درمان
با استروژن رو به پیشرفت درآید.

در دیسپلازی فیبروی چند استخوانی، ضایعات بیش از
همه فک فوقانی و سایر استخوان‌های مجموعه-چهره، دنده‌ها
و متاقیز یا دیاфіز ابتدای ران یا تیبیا را فرا می‌گیرد. ضایعات
رو به گسترش استخوان ممکن است باعث درد، تغییر شکل،
شکستگی و گیرافتادن اعصاب شود.

سارکومی شدن ضایعات در استخوان‌های چهره یا ران
رویدادی نادر (کمتر از ۱ درصد) است. پرتودرمانی، که ثابت
شده درمانی فاقد اثر است، خطر سرطانی شدن این ضایعات
را زیاد می‌کند. موارد نادری از این بیماری که ضایعات منتشر
است و فرد مبتلاء دچار اتلاف فسفات از کلیه و هیپوفسفاتی
است، ممکن است دچار راشیتیس یا استئومالاسی شود.
علت هیپوفسفاتی تولید فاکتور فسفاتوریک توسط بافت
فیبرو غیرطبیعی باشد.

مبتلایان به MAS ممکن است لکه‌های شیرقهوه‌ای داشته
باشند این ضایعات جلدی مسطح و هیپرپیگمانته هستند
و کناره‌های ناصافی همچون کناره ساحل دریا با پس رفتگی

Osteochondrodysplasia

استئوکندرودیسپلازی شامل چند صد بیماری ارثی بافت همبند است. ناهنجاری‌های اولیه غضروف به صورت اختلالاتی در رشد غضروف و استخوان تظاهر می‌کند. تعدادی از کندرودیسپلازی‌های صفحه رشد در اینجا مورد بحث قرار می‌گیرد.

آکندرودیسپلازی

آکندرودیسپلازی از اشکال نسبتاً شایع کوتولگی با اندام‌های کوتاه است. در یک در پانزده هزار الی یک در چهل هزار تولد زنده دیده می‌شود. این بیماری در اثر جهش‌های افزایش دهنده فعالیت گیرنده ۳ فاکتور رشد فیبروبلاست ایجاد می‌شود.

اکثر موارد جهش‌ها تک گیرند. ولی در مواردی که به صورت خانوادگی در می‌آید، طرح توارث با اتوزومی غالب مطابقت دارد. نقص اولیه عبارتست از ناهنجاری در تکثیر کندروسیت‌ها در صفحه رشد که باعث می‌شود استخوان‌های دراز، کوتاه و نسبتاً کلفت شود. نواحی دیگر استخوان‌های دراز، نسبتاً مصون می‌مانند. ظاهر فرد مبتلا عبارتست از اندام‌های کوتاه (مخصوصاً ابتدای اندام‌ها)، تنه طبیعی، سر بزرگ، بینی زین مانند، و لوردوز اغراقی کمر. تغییر شکل شدید ستون مهره، ممکن است نخاع را تحت فشار قرار بدهد. نوع هوموزیگوت آن شدیدتر از نوع تک‌گیر است و ممکن است باعث مرگ در دوره نوزادی شود.

برای درمان Vosoritide را (که همسان پپتید ناتریورتیک نوع C است) مورد آزمایش قرار داده‌اند؛ در فاز ۳ کارآزمایی بالینی، قد بیماران را زیاد کرده است. در جوامع حمایت از این بیماران در مورد این درمان اختلاف نظر وجود دارد. داروی مورد آزمایش دیگر، Infigratinib است؛ این دارو مهارکننده انتخابی است. اکنون در فاز ۲ کارآزمایی‌های بالینی است. آکندرودیسپلازی کاذب از نظر بالینی شبیه آکندرودیسپلازی است و بیماران ناهنجاری مجموعه ندارند.

Enchondromatosis

اندکندروماتوز را دیسکندروماتوز یا بیماری Ollier هم می‌نامند. در این بیماری هم، صفحه رشد گرفتار است؛ غضروف اولیه، خورده و حذف نمی‌شود. استخوانی شدن غضروف به روال طبیعی ادامه دارد، ولی مثل حالت طبیعی خورده و حذف نمی‌شود، در نتیجه، محل از غضروف انباشته می‌شود. این تغییرات در دوسر استخوان‌های دراز، یعنی همانجایی که رشد در حداکثر خود است، بیش از جاهای دیگر است. گاهی بیمار، دچار کندروسارکوم هم می‌شود.

کلسیم، هورمون پاراتیروئید، 25-HYDROXYVITAMIN D و 1,25-dihydroxyvitamin D طبیعی است. در بیمارانی که تعداد زیادی از استخوان‌هایش گرفتار است، ممکن است هیپوفسفاتمی، هیپرفسفاتوری و استئومالاسی رخ دهد. هیپوفسفاتمی و فسفاتوری مستقیماً به سطح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ (FGF23) ربط دارد. مارکرهای بیوشیمیایی تبادلات استخوان هم ممکن است افزایش یافته باشد.

درمان دیسپلازی فیبرو و سندروم مک‌کون-آلبرایت ضایعات خودبخود خوب نمی‌شوند و درمان موثری هم نیافته‌اند. گزارش شده تجویز بیفسفونات‌های وریدی، درد را بهتر می‌کند و ممکن است باعث برطرف شدن تمام یا بخشی از ضایعات رادیولوژیک شود. DENOSUMAB با تزریق هر سه ماه یکبار، مارکرهای تبادلات استخوان را کاهش می‌دهد و در موارد دشوار می‌تواند یکی از انتخاب‌های درمانی باشد. برای جلوگیری از شکستگی‌ها، یا انهدام فضای مفصلی بزرگ، یا برای رها کردن ریشه عصبی یا عصب جمجمه‌ای، یا برای باز نگهداشتن راه سینوس، ممکن است جراحی پیشگیرانه به کار گرفته شود.

سایر دیسپلازی‌های استخوانی و غضروفی

Pachydermoperiostosis

Pachydermoperiostosis یا استئوآرتروپاتی هیپرتروفیک (اولیه یا ایدیوپاتیک) بیماری اتوزومی غالب با مشخصات زیر است: استخوان سازی زیر پریوست که انتهای اندام‌ها را فرا می‌گیرد. ضایعات به صورت چماقی شدن انگشتان، زیادی عرق و کلفت شدن پوست، مخصوصاً در چهره و پیشانی تظاهر می‌کند. این بیماری معمولاً در دوران بلوغ شروع می‌شود در دهه بعد به سیر پیشرونده خود ادامه می‌دهد، سپس ساکت می‌ماند. در خلال مرحله فعال، بزرگ شدن پیشرونده دست و پاها، نمایی پنجه مانند ایجاد می‌کند؛ این نما ممکن است با آکرومگالی اشتباه شود. آرتراژی، نقرس کاذب و محدودیت حرکات نیز رخ می‌دهد. این بیماری را باید از استئوپاتی هیپرتروفیک ثانویه که در جریان بیماری‌های وخیم ریوی پیدامی‌شود، بازشناخت. این دورامی‌توان از روی نمای رادیولوژیک از هم تمیز داد. در پاکیدرموپریوستیت ثانویه، انبوهی استخوان نوساخته زیر پریوست ساخته می‌شود و سطحی صاف موجدار دارد. درحالی‌که در استئوپاتی هیپرتروفیک اولیه، سطح پریوست ناصاف و نامنظم است.

هیچ آزمون خونی یا ادراری برای تشخیص وجود ندارد. مایع سینوویال هم فاقد مشخصات التهابی است. درمان خاصی هم ندارد، گرچه بر مبنای تجربه محدودی گفته‌اند کلشیسین برای کنترل آرتراژی سودمند است.

زنجیره سولفات هپارین را سنتز می‌کند. کمبود سولفات هپارین راه های صدور/اجرای دستورات را مختل می‌کند و باعث غضروف‌سازی نابجا می‌شود.

ضایعات منفرد یا متعدد در متافیزهای استخوان‌های دراز قرار دارند. این بیماری معمولاً بدون علامت است، ولی ضایعات ممکن است در کار مفصل یا تاندون دخالت کند، یا بر اعصاب محیطی فشار بیاورد. با توقف رشد، رشد این ضایعات هم متوقف می‌شود، ولی در دوران آبستنی ممکن است رشد را از سر بگیرد. خطر اندکی از تبدیل به کندروسارکوم وجود دارد.

Palovarotene که آگونیست گیرنده اسید رتینوئیک است، در کارآزمایی بالینی تحت بررسی است.

کلسیفیکاسیون و استخوانی شدن نابجا (خارج اسکلت بدن)

رسوب بلورهای فسفات کلسیم (کلسیفیکاسیون) یا ساخت استخوان واقعی (استخوانی شدن = Ossification) در بافت های نرم غیراز استخوان، از طریق یکی از سه مکانیسم زیر اتفاق می‌افتد. (جدول ۱)

(۱) - کلسیفیکاسیون متاستاتیک به علت فوق طبیعی بودن حاصلضرب غلظت کلسیم در غلظت فسفات در مایع خارج یاخته‌ای

(۲) - کلسیفیکاسیون دیستروفیک به علت رسوب مواد معدنی در بافتی مرده است یا اختلال متابولیک دارد، آنهم در حالی که غلظت کلسیم و فسفات سرم طبیعی است.

(۳) - استخوانی شدن نابجا یا استخوان سازی واقعی. بیماری‌هایی که ممکن است باعث کلسیفیکاسیون یا استخوان سازی در خارج از استخوان شوند، در جدول ۱ ذکر شده است.

کلسیفیکاسیون متاستاتیک

در بیماری‌هایی که هیپرکلسمی، هیپرفسفاتمی، یا هر دو وجود دارد، ممکن است کلسیفیکاسیون بافت های نرم اتفاق بیفتد. علاوه بر آن درمان با ویتامین D و فسفات، یا تجویز کلسیم به بیماری که هیپرفسفاتمی هم دارد (مثلاً در خلال همودیالیز) ممکن است موجب رسوب نابجای کلسیم در بافت ها شود. در هر بیمار هرگاه حاصلضرب غلظت کلسیم و غلظت فسفات سرم از ۷۵ بیشتر شود، ممکن است رسوب فسفات کلسیم رخ دهد. در آغاز، رسوب فسفات کلسیم به صورت بلورهای کوچک بدون نظم و ترتیب است، سپس به صورت بلورهای سازمان یافته هیدروکسی آپاتیت

Milk-alkali syndrome
Renal failure
Hyperphosphatemia
Tumoral calcinosis
Secondary hyperparathyroidism
Pseudohypoparathyroidism
Renal failure
Hemodialysis
Cell lysis following chemotherapy
Therapy with vitamin D and phosphate
(2)- Dystrophic calcification
Inflammatory disorders
Scleroderma
Dermatomyositis
Systemic lupus erythematosus
Trauma-induced
(3)- Ectopic ossification
Myositis ossificans
Postsurgery
Burns
Neurologic injury
Other trauma
Fibrodysplasia ossificans progressiva

جدول ۱ - کلسیفیکاسیون و استخوانی شدن نابجا در بیماری‌ها و حالات مختلف

همراهی اندوکندروماتوز با همانژیوم کاورنو در پوست و بافت های نرم را سندروم Maffucci می‌نامند. هم بیماری Ollier و هم سندروم Maffucci با بدخیمی‌های متعدد، از جمله تومور یاخته گرانولوزای تخمدان و گلیوم مغز همراه‌اند.

Osteochondroma متعدد

این بیماری نام‌های دیگری هم دارد: Multiple exostose یا Diaphyseal aclasis بیماری ژنتیکی است با طرح توارث اتوزومی غالب. در این بیماری بخشی از نواحی صفحه رشد، با احتمال زیاد با رشد از مسیر نقصی در پریکندریوم، جابجا می‌شود. ضایعه با تهاجم عروق از غضروف صفحه رشد شروع و منجر به یافته رادیولوژیک مشخصی می‌شود؛ آن یافته، توده‌ای است که با حفره مغز استخوان استخوان اصلی دارای ارتباط مستقیم است. کورتکس زیر آن، خورده شده است.

این بیماری در اثر جهش‌های حذف فعالیت ژن های EXT1 و EXT2 ایجاد می‌شود؛ محصول این ژن‌ها در حال طبیعی

در می‌آید. کلسیفیکاسیونی که در حالات هیپرکلسمیک با فسفات طبیعی یا کمبود فسفات رخ می‌دهد، بیشتر متمایل به کلیه، ریه و مخاط روده است. هیپر فسفاتمی با سطح کلسیم طبیعی یا کم، هم موجب کلسیفیکاسیون بافت نرم میشود، ولی بیشتر متمایل به کلیه‌ها و شریان‌هاست. درهم‌ریختگی وضع کلسیم و فسفر در نارسائی کلیوی و همودیالیز، از علل شایع کلسیفیکاسیون (متاستاتیک) بافت‌های نرم است.

کلسینوز تومورال

کلسینوز تومورال بیماری نادری است با مشخصات زیر: توده‌های متاستاتیک رسوب کلسیم در بافت‌های نرم اطراف مفاصل‌های بزرگ، اغلب در اطراف شانه، ران، و مچ پا. کلسینوز تومورال با سایر بیماری‌های این چنینی فرق دارد؛ در آن توده‌های اطراف مفاصل، حاوی کریستال‌های هیدروکسی آپاتیت یا کمپلکس‌های بیشکل فسفات کلسیم است، در حالیکه در (Fibrodysplasia ossificans progressiva) به پایین مراجعه شود)، در بافت‌های نرم، استخوان واقعی ساخته می‌شود.

حدود یک سوم موارد کلسینوز تومورال، خانوادگی‌اند و طرح توارث، هم اتوزومی مغلوب، هم اتوزومی غالب گزارش شده است. این بیماری با ناهنجاری‌های مختلف دندان هم همراه است؛ به صورت ریشه‌های گرد کوتاه، کلسیفیکاسیون پولپ، و پر پیچ و خم شدن دنتین شعاعی.

کلسینوز تومورال در اثر جهش‌هایی در ژن $FGF23$ ، $GALNT3$ ، یا $\alpha-Klotho$ به وجود می‌آید؛ نتیجه این جهش‌ها یا کمبود $FGF23$ است یا مقاومت نسبت به آن. کمبود فعالیت $FGF23$ منجر به افزایش بازجذب فسفات از لوله کلیوی، افزایش فسفات سرم می‌شود؛ و با افزایش حاصلضرب غلظت کلسیم سرم در غلظت فسفات سرم، خودبخود در بافت‌های نرم، کلسیم رسوب می‌کند. بیماری معمولاً در کودکی ظاهر می‌شود و در سرتاسر زندگی بیمار ادامه می‌یابد. توده‌های کلسیفیه معمولاً بدون دردند و با سرعت‌های مختلف بزرگ، گاهی بسیار بزرگ و برجسته می‌شوند. این توده‌ها اغلب در نزدیک مفاصل بزرگ قرار دارد، همیشه بیرون مفصل هستند. معمولاً دامنه حرکت مفصل محدود نمی‌شود، مگر آن‌که آن توده بسیار بزرگ باشد.

عوارض عبارتند از فشار بر ساختمان‌های عصبی و زخمی شدن پوست روی آنها، و خروج مستمر مایع گچی، و خطر بروز عفونت‌های ثانویه.

آن توده‌های کوچک که در رادیوگرافی‌ها نمایان نمی‌شود، در اسکن استخوان با ^{99m}Tc قابل دیدن است.

شایع‌ترین یافته‌های آزمایشگاهی عبارتند از هیپر فسفاتمی و افزایش سطح $1,25\text{-dihydroxyvitamin D}$ سرم. سطح کلسیم،

هورمون پاراتیروئید، و ALP معمولاً طبیعی است. کار کلیه هم معمولاً طبیعی است. مقدار کلسیم و فسفات ادرار کم و تعادل فسفات، مثبت است.

همراه با سایر علل هیپر فسفاتمی ممکن است شکل اکتسابی کلسینوز تومورال رخ دهد. در بین این علل باید از موارد زیر نام برد: هیپرپاراتیروئیدی ثانویه همراه با همودیالیز، هیپوپاراتیروئیدی، هیپوپاراتیروئیدی کاذب، و انهدام وسیع یاخته‌ها در پی شیمی درمانی برای لوسمی.

تروماهای بافتی مرتبط با حرکات مفصل به رسوب کلسیم در اطراف مفاصل کمک می‌کند.

در هیپرکلسمی همراه با بیماری‌های دیگر، نظیر سارکوئیدوز، مسمومیت با ویتامین D، سندروم شیر-قلیایی، و هیپر پاراتیروئیدی اولیه هم، کلسیفیکاسیون متاستاتیک دیده می‌شود.

ولی در این موارد رسوبات مواد معدنی بیشتر در بافت‌هایی پیدا می‌شود که دارای سازوکار جابجایی پروتون هستند؛ اعضایی نظیر کلیه، ریه و مخاط معده که آن پمپ پروتون، محیطی قلیایی ایجاد می‌کند.

درمان کلسینوز تومورال با برداشتن توده‌های کلسیفیه زیر پوست توانسته‌اند با موفقیت بیماران را درمان کنند؛ اگر با دقت تمام بافت کلسیفیه را از محل خارج کنند، تمایلی به عود ندارد. راه دیگر، محدود کردن دراز مدت مصرف فسفات است، اگر همراه با مصرف داروهای چسبنده به فسفات به کار رود، نتیجه خوب است. تجویز استازولامید که اثر فسفاتوریک دارد، ممکن است مفید باشد.

تجربیات اندکی درباره اثر فسفاتوریک کلسیتونین در دست است، ولی نیاز به بررسی‌های بیشتر دارد.

کلسیفیکاسیون دیستروفیک

کلسیفیکاسیون پس از تروما در شرایطی پیدا می‌شود که سطح کلسیم و فسفر سرم و حاصلضرب غلظت این دو، طبیعی است. رسوبات معدنی یا به شکل فسفات کلسیم بی شکل است، یا به صورت بلورهای هیدروکسی آپاتیت. کلسیفیکاسیون‌های بافت نرم که به صورت عارضه‌ای در بیماری‌های بافت همبند (نظیر اسکلروderma، درماتومیوزیت، و لوپوس اریتماتوزی منتشر) رخ می‌دهد، ممکن است نواحی محدودی از پوست یا بافت زیر پوستی عمیقتر را فرا بگیرد؛ چنین ضایعاتی را Calcinosis circumscripta می‌نامند. رسوبات معدنی در مناطق آسیب‌های بافتی عمیقتر، از جمله در اطراف مفاصل‌ها را Calcinosis universalis می‌نامند.

استخوانی شدن نابجا (Ectopic Ossification)

ساخت استخوان در خارج از اسکلت بدن که در نواحی Fasciitis پس از جراحی، تروما، سوختگی، یا آسیب‌های نورولوژیک شروع می‌شود، Myositis ossificans نام دارد. این استخوان نابجا، سازمان بندی تیغه‌ای یا اسفنجی دارد، حاوی استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌های طبیعی است و در آن بازسازی فعال استخوان جریان دارد. ممکن است دستگاه‌های هاورسی وعناصر مغز استخوان کامل موجود باشد. یک علت دوم استخوانسازی نابجا در بیماری ارثی موسوم به Fibrodysplasia ossificans progressiva رخ می‌دهد.

Fibrodysplasia ossificans progressiva

این بیماری نام دیگری هم دارد: Myositis ossificans progressiva. مرض اتوزومی غالب نادر است با مشخصات زیر: ناهنجاری‌های مادرزادی دست و پا و تورم دوره‌های بافت نرم که بعد استخوانی می‌شود.

این بیماری در اثر جهش‌های افزایش دهنده فعالیت ژن گیرنده آکتیوین نوع A به وجود می‌آید. استخوانسازی نابجا در فاسیایا، تاندون‌ها، لیگامان‌ها و بافت همبندی درون عضلات ارادی اتفاق می‌افتد. در بافت نرم، قسمتی سفت و حساس می‌شود، قوام الاستیک دارد، گاهی ضربه‌ای به آنجا

وارد شده است؛ این ضایعه به تدریج کلسیفیه می‌شود. سرانجام در این نواحی آسیب دیده بافت نرم، استخوان نابجا ساخته می‌شود.

بیمار در اثر اختلال این استخوان‌های نابجا، در حرکت و کار عضله و سایر بافت‌های نرم دچار مشکل است. در مواردی که این استخوان‌های نابجا، مانع حرکات قفسه سینه شود و محدودیتی در کار تنفسی ایجاد کند، بیمار ممکن است جان خود را از دست بدهد. علت مرگ این بیماران معمولاً بیماری Restrictive lung است. یافته آزمایشگاهی قابل ذکری ندارد.

درمان موثری هم نیافته‌اند. بی‌فسفونات‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها، و رژیم غذایی کم کلسیم را به کار برده‌اند، ولی عمدتاً در متوقف کردن سیررو به پیشرفت استخوان‌سازی نابجا، بی‌تاثیر بوده‌اند. Palovarotene و REGN2477 (که Garetosmab نامیده می‌شود) و آنتی بادی ضد آکتیوین A، اکنون در چند کارآزمایی بالینی تحت بررسی‌اند.

توصیه نمی‌شود استخوان نابجا را بردارند، زیرا همان ترومای جراحی، زمینه ساز تشکیل استخوان نابجا در نواحی تازه تر می‌شود. پس از تزریق بی‌حس کننده‌های موضعی، ممکن است بیمار دچار عوارض دندان‌دانی از جمله خشکی مفصل فک شود.

فرم اشتراک ماهنامه استخبارات‌های کامی

نام و نام خانوادگی: رشته/تخصص: کد ملی:
نام محل کار: مسئولیت:
نشانی:
کدپستی: تلفن: فاکس:
موبایل: ایمیل:

♦ تکمیل تمام موارد فوق الزامی است ♦

(تهران)	(پشت پیشتاز)	(شهرستان)
اشتراک ۶ ماهه ۹۰۰,۰۰۰ تومان	اشتراک ۶ ماهه ۱,۰۵۰,۰۰۰ تومان	اشتراک ۶ ماهه ۱,۰۵۰,۰۰۰ تومان
اشتراک یکساله ۱,۸۰۰,۰۰۰ تومان	اشتراک یکساله ۲,۱۰۰,۰۰۰ تومان	

مبلغ اشتراک یکساله خارج از کشور با پست سفارشی ۵۰۰ دلار است.

لطفاً برای شروع یا تمدید اشتراک، رسید فیش واریزی را همراه با فرم تکمیل شده فوق به شماره زیر واتساب نمایید.

کارت بانک پاسارگاد به شماره کارت ۷۲۲۴-۸۲۸۷-۲۹۱۰-۵۰۲۲ و شماره حساب ۱-۱۲۰۸۴۲۳۴-۸۰۰۰-۲۰۶ به نام آقای محمود اصلانی

ایمیل: matashkhis@gmail.com / واتساب: ۰۹۱۲۷۳۳۳۴۰۷-۰۸۶۰۹۳۱۰۸-۰۲۱۸۸۹۸۷۵۰۱ تلفن