

## *Advanced Musculoskeletal Involvement in an Old Patient with Sickle Cell Disease: A Rare Case*

Maryam Mobini<sup>1</sup>,  
Zahra Namadchian<sup>2</sup>,  
Ramin Shekarriz<sup>3</sup>,  
Hadi Majidi<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Associate Professor, Department of Rheumatology, Diabetes Research Centre, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Resident in Internal Medicine, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Hematology and Oncology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>4</sup> Assistant Professor, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received April 16, 2015 Accepted May 15, 2016)

### **Abstract**

Sickle cell disease is the most common type of hemoglobinopathies in the world that is caused by abnormal beta globin chain in hemoglobin. The disease is usually diagnosed in the first decade of life. Bone involvement is one of the most common clinical manifestations both in the acute setting (painful vaso-occlusive crises), and/or as a source of chronic disability (such as avascular necrosis). This paper introduces an old patient with advanced skeletal manifestation due to this disorder. A 66-year-old man who was opium abuser was visited by a rheumatologist for lower limbs pain, and fatigue from one year ago. The patient had severe anemia, and X-ray revealed diffuse osteolytic changes without sharp border in pelvis and femur and joint space narrowing. Involvement of thoracolumbar vertebrae were seen as codfish vertebra appearance. In peripheral blood smear, sickle cell and target cells accompanied by hypochromia and platelets aggregation were detected. The hemoglobin electrophoresis was compatible with sickle-β<sup>+</sup> thalassemia. In old patients with anemia and osteolytic lesions with unknown reason, evaluation of hemoglobinopathies, especially sickle cell anemia is suggested.

**Keywords:** sickle cell disease, bone, osteonecrosis

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(138): 203-208 (Persian).

## تظاهرات اسکلتی-عضلانی پیشرفته در یک بیمار مسن مبتلا به بیماری سلول داسی شکل، یک مورد نادر

مریم مبینی<sup>۱</sup>

زهرا نمدچیان<sup>۲</sup>

رامین شکرریز<sup>۳</sup>

هادی مجیدی<sup>۴</sup>

### چکیده

بیماری سلول داسی شکل، شایع ترین نوع هموگلوبینوپاتی در دنیا است و ناشی از زنجیره غیر طبیعی بتاگلوبین در هموگلوبین می باشد. این بیماری معمولاً در دهه اول زندگی تشخیص داده می شود. درگیری استخوان یکی از شایع ترین تظاهرات بالینی می باشد و به صورت حاد (حملات انسداد عروقی) و یا مزمن (مانند نکرور آواسکولر استخوان) اتفاق می افتد. در این مقاله به معرفی بیماری مسن با تظاهرات اسکلتی پیشرفته ناشی از این بیماری پرداخته می شود. بیمار مرد ۶۶ ساله با سوء مصرف اپیوم بود که به علت درد و ضعف اندام تحتانی از یک سال قبل به کلینیک روماتولوژی مراجعه کرده بود. در بررسی ها بیمار آنمی شدید داشت و در رادیوگرافی، ضایعات منتشر استئولیتیک بدون حاشیه مشخص در استخوان لگن و ران و کاهش فضای مفصلی و در ناحیه مهره های پشتی - کمری، تصویر دهان ماهی دیده شد. در بررسی لام خون محیطی سلول های داسی شکل همراه با هیپوکرومی و تجمع پلاکتی وجود داشت و الکتروفورز هموگلوبین منطبق با داسی شکل - تالاسمی بتا بود.

پیشنهاد می شود در بیماران مسن با آنمی و ضایعات لیتیک استخوانی با دلیل نامعلوم، بررسی از نظر هموگلوبینوپاتی ها به ویژه بیماری سلول داسی شکل انجام شود.

**واژه های کلیدی:** بیماری سیکل سل، استخوان، استئونکروز

### مقدمه

آمینو والین به جای گلو تامیک اسید در زنجیره بتا قرار می گیرد و در نتیجه تولید مولکول هموگلوبین HbS غیر طبیعی، گلبول های قرمز غیر قابل انعطاف ایجاد می شوند که منجر به حملات انسداد عروق ریز می گردند (۱، ۲). در کشورهای پیشرفته، تست های غربالگری به منظور تشخیص زودرس بیماری انجام می شود ولی در بسیاری از کشورها، این غربالگری انجام نمی شود و

بیماری سلول داسی شکل (*Sickle cell disease*)، شایع ترین هموگلوبینوپاتی در دنیا و ناشی از زنجیره غیر طبیعی بتاگلوبین در هموگلوبین می باشد. این بیماری بیش تر در آفریقای ها دیده می شود ولی می تواند در سایر نژادها و کشورهای دیگر نیز اتفاق بیفتد. ژن مسئول بیماری به صورت اتوزوم مغلوب بوده و فقط افرادی که هر دو ژن را دارند، علامت دار می شوند. در این بیماری، اسید

E-mail: znamadchian84@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** زهرا نمدچیان: ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده پزشکی

۱. دانشیار، گروه روماتولوژی، مرکز تحقیقات دیابت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دستیار داخلی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار، گروه هماتولوژی و اونکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. استادیار، گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۵/۲/۷ تاریخ تصویب: ۱۳۹۵/۲/۲۶

گذشته وجود داشت و در زمان مراجعه نیز از درد اپی گاستر شاکی بود که با خوردن غذا بدتر می شد. بیمار از اپیوم خوراکی استفاده می کرد. سابقه فامیلی بیماری مشابهی را در خانواده ذکر نمی کرد. در معاینه بیمار رنگ پریده بود ولی ایکتریک نبود. راش و لنفادنوپاتی نداشت. در ناحیه اپی گاستر تندرینس خفیفی داشت ولی شواهدی از ارگانومگالی دیده نشد. در معاینه مفاصل، چرخش به داخل مفصل هیپ راست با درد و محدودیت بود و تست بالا بردن مستقیم ساق در جدول شماره ۱ نشان داده شد.

جدول شماره ۱: آزمایشات بیمار

WBC=13720 / $\mu$ l	CBC
RBC=12700	Hgb=5.5 g/dl
MCV=60	
MCH=19	
Plt=70000	
FBS=66 mg/dl	تست های بیوشیمیایی
serum creatinine=1.2mg/dl	
AST=17, ALT=8	
Albumin=3.5g/dl	
uric acid=7.7	
ESR=75 mm/h	واکنش دهنده های فاز حاد
CRP=1+	
Serum iron=30 $\mu$ g/dl	پروفایل آهن
TIBC=202 $\mu$ g/dl	
transferrin saturation=15%	
Ferritin=205 ng/ml*	
Calcium=8.8 mg/dl	پروفایل کلسیم
Phosphorus= 3.9mg/dl	
Alkaline phosphatase=207IU/l	
25(OH)D=32ng/ml	
TSH=1.23MIU/L	تست های هورمونی
PTH=15pg/m	
PSA=0.1	بررسی بدخیمی
الکتروفورز پروتئین های سرم و ادرار: شواهدی از گاموپاتی مونوکلونال وجود نداشت	

\*بیمار قبل از نمونه گیری برای فریتین، خون دریافت کرده بود.

در اسمیر خون محیطی، سلول های داسی شکل همراه با اشکال Target cell و Anisocytosis و هیپوکرومیا و نیز تجمع پلاکتی مشاهده شد. در الکتروفورز هموگلوبین، ۶۳ درصد هموگلوبین S و منطبق با داسی شکل - تالاسمی بتا بود (تصویر شماره ۱).

تشخیص به تاخیر می افتد. در ایران، سن تشخیص بیماری معمولاً در دهه اول زندگی است و شیوع نوع Trait بیماری ۱/۴۳ درصد و نوع کامل آن ۰/۱ درصد می باشد (۳). علائم بالینی و رادیولوژیک بیماری از انسداد عروق ریز و ایسکمی و انفارکت و آسیب پیشرونده ارگان ها ناشی می شود. این علائم به صورت حملات آنمی همولیتیک، عوارض قلبی - عروقی، اختلالات گوارشی و عصبی، مشکلات چشمی و تظاهرات عضلانی - اسکلتی بروز می کند (۴).

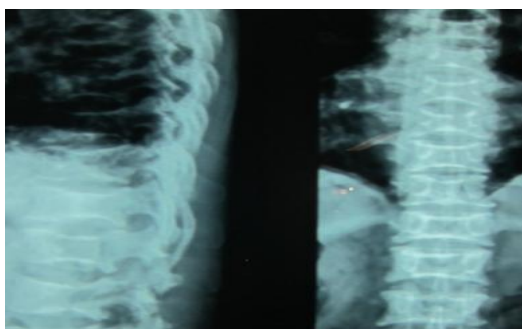
تظاهرات اسکلتی - عضلانی بیماری اغلب در کودکی تا جوانی رخ می دهد و نکروز آواسکولر فمور بیش تر در بالغین جوان دیده می شود (۲، ۵). این بیماران مستعد نکروز آواسکولر سر فمور، انفارکت استخوان، استئومیلیت و استئوپروز هستند (۹-۶). ایسکمی و انفارکت عوارض شایعی هستند که در درازمدت روی رشد استخوان تاثیر می گذارند و ویژگی های رادیولوژیک خاصی را ایجاد می کنند.

در یک مطالعه گذشته نگر، عوارض ارتوپدی در ۲۴ درصد بیماران دیده شد (۴). شناختن ویژگی های تصویربرداری بیماری از نظر تشخیص و درمان عوارض بیماری حائز اهمیت می باشد (۱۰). هیدروکسی اوره با افزایش هموگلوبین جنینی (HGF) و کاهش هموگلوبین S منجر به مهار روند داسی شدن می گردد. با در نظر گرفتن موارد فوق، تشخیص به موقع بیماری می تواند تا حدی از پیشرفت بیماری سیستم اسکلتی جلوگیری کند. در این مطالعه بیماری با تظاهرات پیشرفته اسکلتی ناشی از بیماری سلول داسی شکل معرفی می شود.

## معرفی بیمار

بیمار مرد ۶۶ ساله ای بود که با احساس ضعف و درد اندام تحتانی و لگن از یک سال قبل مراجعه کرد. درد بیمار مداوم بود و در ناحیه لگن سمت راست با انتشار به زانو بود و با راه رفتن تشدید می شد. در سابقه قبلی بیمار، یک نوبت خونریزی گوارشی فوقانی سال

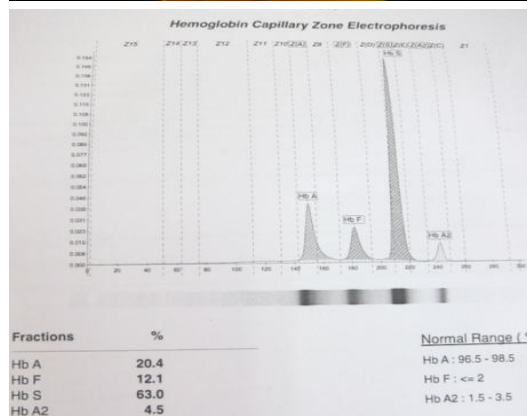
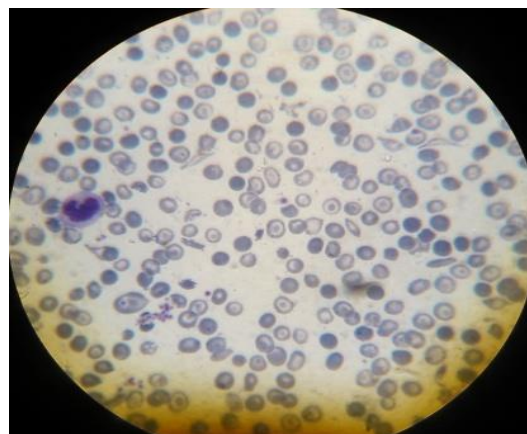
کمری به صورت دفرمیتی دهان ماهی (codfish vertebra) مشاهده گردید (تصویر شماره ۲).



تصویر شماره ۲: در رادیو گرافی رخ و نیم رخ ستون فقرات ناحیه توراکولومبر، جسم‌های مهره‌ای با نمای Biconcave دیده می‌شود (End plate های فوقانی و تحتانی مقعر شده اند) و در ناحیه لگن ضایعات لیتهیک Patchy در تمام استخوان‌های قابل رویت مشهود می‌باشد. تغییرات دژنراتیو خفیف در مفصل هیپ دو طرف با ارجحیت سمت راست دیده می‌شود.

در MRI فقرات کمری-خاجی، کاهش ارتفاع جسم مهره‌ای (Codfish vertebra) در تمام مهره‌های کمری و قسمت تحتانی توراسیک نمای biconcave پیدا کرده بود و دهیدراتاسیون تمام دیسک‌های بین مهره‌ای دیده می‌شد. در ناحیه لگن نیز ضایعات متعدد با سیگنال پایین در ناحیه سر و تنه استخوان ران مشهود بود (تصویر شماره ۳).

در دانسیتومتری انجام شده از فقرات کمری و پروگزیمال فمور شواهدی از استئوپروزیس وجود نداشت. در بدو ورود با توجه به آنمی شدید (هموگلوبین ۵/۵)، اقدام به ترانسفوزیون خون شد و سپس با در نظر گرفتن فقر آهن و آنمی شدید برای بیمار، قرص فروس سولفات روزی سه عدد و با توجه به زخم معده قرص پنتوپرازول



تصویر شماره ۱: اسمیر خون محیطی، سلول‌های داسی شکل همراه با اشکال Target cell و Anisocytosis و هیپوکرومیا و نیز تجمع پلاکتی مشاهده می‌شود. در الکتروفورز هموگلوبین بیمار، هموگلوبین غیر طبیعی S دیده می‌شود.

باتوجه به آنمی فقر آهن آندوسکوپی انجام شد و در ناحیه آنتروم معده، دو زخم یکی به ابعاد ۱×۱ و دیگری ۴×۳ سانتی متر وجود داشت که از آن‌ها نمونه‌برداری انجام گردید که ارتشاح سلول‌های چند هسته‌ای و رسوب فیبرین دیده شد. شواهدی از بدخیمی دیده نشد. کولونوسکوپی بیمار طبیعی بود. در بررسی‌ها بیمار آنمی شدید داشت و در رادیوگرافی، ضایعات منتشر استئولیتیک بدون حاشیه مشخص در استخوان لگن و ران و کاهش فضای مفصلی و در ناحیه مهره‌های پشتی-کمری، تصویر دهان ماهی دیده شد. سی تی اسکن ریه، شکم و لگن وجود توده یا ارگانومگالی را نشان نداد. در گرافی انجام شده از لگن بیمار ضایعات منتشر استئولیتیک بدون حاشیه مشخص در استخوان لگن و ران و کاهش فضای مفصلی در سر فمور راست دیده شد. درگیری مهره‌های پشتی-

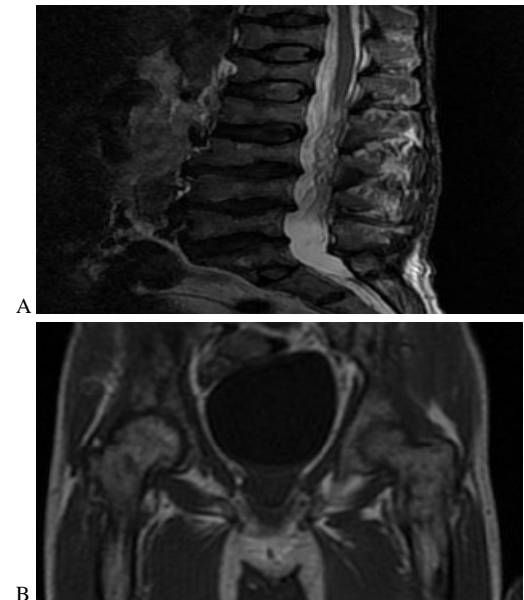
بیماران با هدف کاهش حملات انسداد عروقی (هیدراته کردن بیمار، کنترل درد، استراحت و استفاده از عصا)، ریسک ابتلا به این عارضه را به میزان قابل توجهی کاهش می دهد به طوری که در یک مطالعه این میزان از ۳۶/۵ درصد در افراد درمان نشده به ۱۴/۴ درصد در افراد درمان شده تقلیل یافت. هم چنین با شناخت بیش تر عوامل خطر ساز در بیماران علامت دار باید به بررسی های تکمیلی برای تشخیص زودتر نکروز آواسکولر هیپ پرداخت (۵). یافته رادیولوژیک مهره ماهی (Codfish vertebra) به صورت مهره مقعرالطرفین در نمای لانترال و خلفی-قدامی مهره ها به صورت تشدید تقعر بخش فوقانی و تحتانی تنه مهره است و ناشی از ایسکمی بخش مرکزی صفحه رشد مهره می باشد و به صورت تیپیک در بیماری سلول داسی شکل دیده می شود (۱۱). در این بیمار این یافته در گرافی ستون فقرات بیمار دیده شد و جهت ارزیابی احتمال استئوپروز، دانسیتومتری انجام شد که استئوپروز را نشان نداد. بنابراین وقوع این یافته ناشی از شکستگی ناشی از استئوپروز نبود.

سن تشخیص بیماری داسی شکل معمولاً در دهه اول زندگی می باشد (۳). بیمار سوء مصرف اپیوم داشت که با توجه به آثار ضد درد آن، مراجعه به موقع برای پی گیری بیماری اسکلتی را به تاخیر انداخت. هم چنین با توجه به سن بالای بیمار ممکن است درد به تغییرات ناشی از استئوآرتریت نسبت داده شده بود. از طرف دیگر وجود سابقه خونریزی گوارشی و وجود هم زمان آنمی فقر آهن، بررسی بیش تر از نظر آنمی را به تاخیر انداخت. به نظر می رسد در بیماران مسن با آنمی و ضایعات لیتیک استخوانی با دلیل نامعلوم، بررسی از نظر هموگلوبینوپاتی ها به ویژه بیماری سلول داسی شکل ضروری باشد.

## References

1. Ganguly A, Boswell W, Aniq H. Musculoskeletal manifestations of sickle cell anaemia: a

و به منظور کنترل علائم بیماری سلول داسی شکل کپسول هیدروکسی اوره تجویز شد.



تصویر شماره ۳: A: MRI (T2W) با نمای ساژیتال فقرات کمری و قسمت تحتانی توراسیک، جسم تمام مهره ها نمای Biconcave پیدا کرده اند و دایدرواتاسیون تمام دیسک های بین مهره ای مشهود است. B: MRI (T1W) با نمای کرونیال لگن، مغز استخوان دو طرف با نمای هتروژن دیده می شود.

## بحث

بیمار مطالعه حاضر مرد مسنی با بیماری سلول داسی شکل بود که با حملات مکرر درد استخوانی همراه با درد مزمن لگن مراجعه کرده بود. درد مزمن بیمار ناشی از تغییرات استخوانی - مفصلی در زمینه ضایعات لیتیک استخوانی و استئوآرتریت ثانویه بود.

در بیماران مبتلا به بیماری سلول داسی شکل، تظاهرات استخوانی و نکروز آواسکولر سر فمور بیش تر در اواخر دهه سوم تا چهارم زندگی رخ می دهد. ممکن است سطح بالای هموگلوبین از راه افزایش ویسکوزیته خون با وقوع این بیماری مرتبط باشد. درمان حمایتی

pictorial review. Anemia 2011; 2011: 1-10.

2. Onyemaechi NO, Enweani UN, Maduka CO. Musculoskeletal complications of sickle cell disease in Enugu, Nigeria. *Niger J Med* 2011; 20(4): 456-461.
3. Valavi E, Ansari MJ, Zandian K. How to reach rapid diagnosis in sickle cell disease? *Iran J Pediatr* 2010; 20(1): 69-74.
4. de Gheldere A, Ndjoko R, Docquier PL, Mousny M, Rombouts JJ. Orthopaedic complications associated with sickle-cell disease. *Acta Orthop Belg* 2006; 72(6): 741-747.
5. Mukisi-Mukaza M, Saint Martin C, Etienne-Julan M, Donkerwolcke M, Burny ME, Burny F. Risk factors and impact of orthopaedic monitoring on the outcome of avascular necrosis of the femoral head in adults with sickle cell disease: 215 patients case study with control group. *Orthop Traumatol Surg Res* 2011; 97(8): 814-820.
6. Baldanzi G, Traina F, Marques Neto JF, Santos AO, Ramos CD, Saad ST. Low bone mass density is associated with hemolysis in Brazilian patients with sickle cell disease. *Clinics* 2011; 66(5): 801-805.
7. Childs JW. Sickle cell disease: the clinical manifestations. *J Am Osteopath Assoc* 1995; 95(10): 593-598.
8. Jean-Baptiste G, De Ceulaer K. Osteoarticular disorders of haematological origin. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14(2): 307-323.
9. Sadat-Ali M, Al-Elq AH, Sultan O, Al-Turki H, Bukhari R, Al-Mulhim E. Low bone mass due to sickle cell anemia: is it becoming a real issue? *West Afr J Med* 2008; 27(4): 218-223.
10. Ejindu VC, Hine AL, Mashayekhi M, Shorvon PJ, Misra RR. Musculoskeletal manifestations of sickle cell disease. *Radiographics* 2007; 27(4): 1005-1021.
11. Ntagiopoulos PG, Moutzouris DA, Manetas S. The "fish-vertebra" sign. *BMJ Case Rep* 2009; 2009: bcr09.2008.0900.