استخوان سازی هتروتوپیک مفصل ران به دنبال تشنج ناشی از مسمومیت با اندوسولفان ۱۳۸۸

***دکتر مریم مبینی:** دستیار و فوق تخصص روماتولوژی، بخش داخلی بیمارستان امام خمینی ، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران. (* نویسنده مسئول)
mmobini50@yahoo.com
دکتر فرزاد بزرگی: متخصص طب اورژانس، بخش اورژانس بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران. farzad722001@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۰/۷/۱۷ تاریخ پذیرش: ۹۰/۸/۲۹

چکیده

مقدمه: استخوان‌سازی هتروتوپیک (Heterotopic ossification) به ایجاد استخوان در خارج سیستم اسکلتی اطلاق می‌شود. اندوسولفان (Endosulfan) یک سم آفت کش از خانواده ارگانوکلرین (organochlorine) است که در صورت ایجاد مسمومیت، علایم سمیت نورولوژیک آن غالب بوده و به صورت کاهش هوشیاری، تشنج منتشر و بحران صرعی (status epilepticus) تظاهر می‌کند. مواردی از وقوع استخوان سازی هتروتوپیک، به دنبال حوادث نورولوژیک و مسمومیت وجود دارد ولی بر اساس اطلاعات موجود، ایجاد این مشکل به دنبال مسمومیت با اندوسولفان تاکنون گزارش نشده است.

معرفی بیمار: بیمار مرد ۴۴ ساله‌ای است که به علت درد لگن و اختلال در راه رفتن مراجعه کرد. بیمار ۴ ماه قبل به دنبال مسمومیت با سم اندوسولفان دچار تشنج مکرر و کاهش سطح هوشیاری در حد کما گردیده بود. در رادیوگرافی بیمار شواهد استخوان سازی هتروتوپیک مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: با توجه مرگ و میر و ناتوانی بالای مسمومیت با اندوسولفان و با توجه به این که آنتی دوت (antidote) موثری برای آن وجود ندارد، محدودیت دسترسی به سم همراه با درمان فوری مسمومیت، شامل درمان ضد تشنج توصیه می شود.

کلیدواژه‌ها: اندوسولفان، استخوان سازی هتروتوپیک، مسمومیت.

مقدمه

اندوسولفان یک سم آفت کش از خانواده ارگانوکلرین است که در کشورهای در حال توسعه علیرغم سمی بودن آن هنوز استفاده می شود. در گزارشاتی که به صورت معرفی مورد و سری بیماران منتشر گردیده است، علایم مسمومیت نورولوژیک غالب بوده و به صورت کاهش هوشیاری، تشنج منتشرو بحران صرعی تظاهر می کند. افزایش آنزیم های کبدی، ازتمی (Azotemia)، اسیدوز متابولیک و لکوسیتوز (leukocytosis) از علایم دیگر مسمومیت می‌باشد (۱-۳).

استخوان سازی هتروتوپیک به ایجاد استخوان در خارج سیستم اسکلتی اطلاق می شود. این روند ممکن است در بافت نرم پوست، بافت زیر جلدی، عضله اسکلتی و بافت فیبروی اطراف مفصلی اتفاق بیفتد. ضایعات ممکن است از نظر بالینی کوچک و بی اهمیت یا خیلی بزرگ باشند. چهار عامل در بیماری‌زایی نقش دارند: ۱-یک حادثه آغازین که اغلب ضربه‌ای است که می تواند منجر به ایجاد هماتوم شود.۲-یک سیگنال از محل آسیب که به احتمال زیاد یک پروتئین مترشحه از سلول های بافت آسیب دیده و یا سلول‌های التهابی ناحیه است. ۳-سلول‌های مزانشیمالی (Mesenchymal stem cells) که هنوز از نظر ژنتیکی کاملا متعهد نشدند، تحت تاثیر دریافت سیگنال مناسب، ژن تولید کننده استویید و کندروبید فعال می‌شود و این سلول های مزانشیمال را به استوبلاست یا کندروبلاست متمایز می‌کنند ۴-وجود یک محیط مناسب برای ایجاد استخوان(۴). استخوان سازی نابه جا در ۵ زمینه بالینی رخ می دهد که شامل زمینه های ژ نتیکی، بعد از ضربه ، نوروژنیک، بعد از جراحی و باز فعال می باشد(۴). درفرم ژنتیکی دو بیماری فیبرودیسپلازی پیشرونده (FOP= Fibrodysplasia ossificans progressiva) و هتروپلازی استخوانی پیشرونده (Progressive Osseous Heteroplasia =POH) تعریف شده‌اند. FOP در دهه اول زندگی و با

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

ایجاد مستمر استخوان نابه جا از کرانیال تا کودال و از اسکلت محوری به محیطی تظاهر می‌کند. بر عکس در بیماران مبتلا به POH استخوان سازی در پوست و بافت زیر جلدی رخ می‌دهد. سن شروع بیماری در این بیماران نیز سنین کودکی است. در نوع بعد از ضربه که میوزیت اسیفیکان (Myositis ossificans) محیطی نیز نامیده می شود، یک یا دو روز پس از ضربه به یک عضله، توده دردناکی ایجاد می‌شود که طی ۱-۲ ماه به اندازه ۴-۱۰ سانتیمتر می رسد. سپس توده سفت شده و رشد آن متوقف می شود. اغلب بعد از ۱ سال توده شروع به کوچک شدن می کند. در نوع نوروژنیک، استخوان سازی در اطراف مفاصل بزرگ به ویژه اطراف مفصل ران در بیمارانی که بعد از آسیب های نورولوژیک بعد از ضربه بی حرکت شده اند، دیده می‌شود. استخوان سازی در این بیماران طی ۲ ماه پس از آسیب نوروژنیک ایجاد و اغلب طی ۲ سال کامل می‌شود. در نوع استخوان سازی بعد از جراحی، بیشتر به دنبال جراحی مفصل ران و به ویژه در بیماران مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزان(Ankylosing spondylitis)، بیماری پاژت (Paget's) و استوآرتریت هیپرتروفیک (Hypertrophic osteoarthritis) ایجاد می شود.در نهایت در نوع پنجم بیماری، استخوان سازی هتروتوپیک در دست و پا به صورت تکثیر استوکندروماتوز پاروستیال (ضایعات با حدود مشخص رادیودنس اطراف فلانکس، Parosteal Osteochondromatous)، پریوستیتواکنشی برجسته (واکنش پریوستی وسیع در طول فلانکس Periostitis,) و اگزوستوز زیر ناخن (در سطح دورسال فلانکس دیستال Exostosis,) مشاهده می شود.

مواردی از وقوع استخوان سازی هتروتوپیک به دنبال حوادث نورولوژیک و مسمومیت وجود دارد ولی بر اساس اطلاعات ما، ایجاد این مشکل به دنبال مسمومیت با اندوسولفان تاکنون گزارش نشده است(۵-۷).

در اینجا ما به معرفی یک مورد استخوان سازی هتروتوپیک پس از بحران صرعی ناشی از مسمومیت با اندوسولفان در یک مرد ۴۴ ساله می پردازیم.

معرفی بیمار

بیمار مرد ۴۴ ساله به علت درد لگن و اختلال در راه رفتن به درمانگاه روماتولوژی ارجاع شد. ۴ ماه قبل به دنبال مصرف نصف لیوان علف کش اندوسولفان به قصد خودکشی با علایم خواب آلودگی و کاهش سطح هوشیاری به بیمارستان آورده شد. بیمار در بدو ورود به بیمارستان، دچار تشنج تونیک کلونیک (Tonic–clonic seizure) منتشر و مکررگردید و علیرغم دریافت دیازپام و فنوباربیتال، به علت بحران صرعی تحت بیهوشی با نستونال قرار گرفت. بعد از ۸ روز، بیمار چشم هایش را باز می‌کرد ولی ارتباط کلامی نداشت و به تحریکات دردناک، با حرکت دادن اندام ها پاسخ می‌داد. در روز ۲۲ بستری بیمار با تشخیص پنومونی آسپیراسیون تحت درمان با وانکومایسین و مروپنم و سفیکسیم قرار گرفت. ۲۵ روز بعد از بستری، هوشیاری بیمار به حد طبیعی برگشت. در این مدت برای بیمارتراکوستومی (tracheostomy) و تعبیه لوله مروی-معدی از راه پوست انجام شد. یک ماه بعد، در حالی که هوشیاری خود را به دست آورده بود و از علایم حیاتی طبیعی برخوردار بود، از بیمارستان ترخیص گردید.

۳ ماه بعد بیمار با درد مفصل ران به صورت دوطرفه و با ارجحیت سمت راست مراجعه کرد. در معاینه محدودیت شدید حرکتی در مفصل ران راست در فلکسیون وجود داشت و بیمار قادر به راه رفتن و نشستن به صورت عادی و بدون کمک نبود.

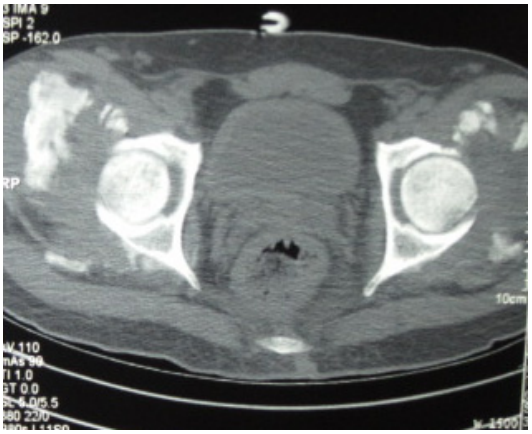
یافته‌های پاراکلینیک بیمار عبارت بودند از:
WBC: 6700, Hg: 14.6, Plt: 257000
ESR: 50, CRP:-, urea: 22, Cr: 0.7,
Calcium: 9.8, Phosphor: 4.6mg/dl, Alkaline phosphates: 544 U/L.

از بیمار رادیوگرافی لگن به عمل آمد و شواهدی از وجود توده های استخوانی دیده شد (شکل ۱). در ام آر آی بیمار نواحی نامنظم استخوانی در بافت نرم اطراف هر دو مفصل ران دیده شد که ارجحیت آن در سمت راست بود(شکل ۲). رادیوگرافی انجام شده به فاصله سه ماه بعد، در شکل ۳ نمایش داده شد. برای بیمار ایندومتاسین و فیزیوتراپی در راستای بهبود حرکات مفصل ران چپ توصیه شد.

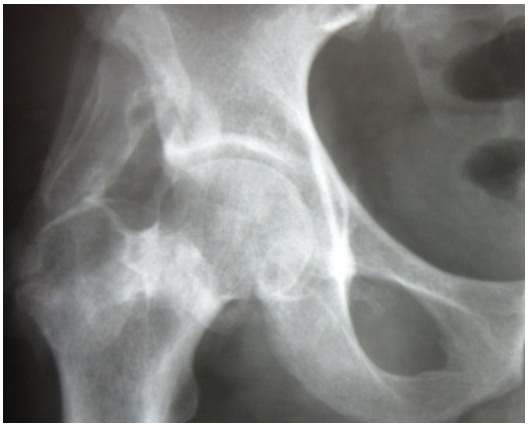
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]



شکل شماره ۱- رادیوگرافی مفصل ران ۳ ماه پس از ترخیص بیمار، وجود نواحی استخوانی نامنظم را در اطراف مفصل نشان می دهد.



شکل شماره ۲- MRI بیمار ۳ ماه در همان زمان، وجود نواحی استخوانی نامنظم را در اطراف هر دو مفصل نشان می دهد.



شکل شماره ۳: رادیوگرافی مفصل ران ۶ ماه پس از ترخیص بیمار، استخوان متراکم و شکل گرفته هتروتوپیک را نشان می دهد.

بحث

سموم آفت کش ارگانوکلره، هیدروکربن های حلقوی کلرینه با وزن مولکولی ۳۰۰-۵۵۰ دالتون هستند و در بدن انسان، نیمه عمری طولانی دارند. یکی از این سموم، اندوسولفان است که در کشاورزی استفاده می‌شود. مسمومیت با اندوسولفان، می تواند آسیب دایمی نورولوژیک ایجادکند. اثر سمی عمده آن بر سیستم عصبی،تحریک بیش از حد سیستم عصبی مرکزی است که با مهار ATPase وابسته به کلسیم و منیزیم منجر به آنتاگونیزه(antagonize) کردن انتقال یون کلسیم در گیرنده های گامابوتیریک اسید (GABA= Gamma-aminobutyric acid) می‌شود ولی تقریبا روی اجزای محیطی سیستم عصبی اثری ندارد(۸،۱). گزارش شده که حملات تشنج به دنبال مسمومیت با اندوسولفان، می تواند از ۳۰ دقیقه تا ۶ ساعت طول بکشد(۹). حملات تشنج باید با بنزودیازپین‌ها و سپس با فنوباربیتال کنترل شود (۸). در این بیمار حملات تشنج علیرغم دریافت دیازپام و فنوباربیتال ادامه یافت و در نتیجه اعمال بیهوشی با نستونال انجام گردید. در نتیجه حملات تشنج مقاوم، ترومای مفصل ران ایجاد گردید و هیپوکسی (Hypoxia) بیمار طولانی شد. اینتوباسیون (Intubation) طولانی و بیهوشی از عوامل همراه در ایجاد استخوان‌سازی نابه جا در این بیمار به شمار می‌روند (۱۰).

استخوان سازی نابه جا با هیچ اختلال متابولیک همراه نیست و کلسیم و فسفر طبیعی هستند. اگرچه سطح الکالن فسفاتاز (Alkaline phosphatase) در مراحل ابتدایی بیماری به علت استخوان سازی ممکن است بالا باشد, ولی با بلوغ استخوان به سطح طبیعی بر می‌گردد (۴). استخوان سازی هتروتوپیک این بیمار از نوع نوروژنیک بوده است که حدود ۲ ماه بعد از مسمومیت و تشنج ناشی از آن دچار مشکل شده و مفصل درگیر وی نیز مفصل ران بوده است. سطح سرمی بالای آلکالن فسفاتاز بیمار موید ادامه روند استخوان‌سازی نابه جا در بیمار است. به نظر می‌رسد استخوان‌سازی نابه جا و وسیع اطراف مفصل بیمار ناشی از ضربه حین تشنج و کاهش هوشیاری طولانی مدت بیمار باشد.

براساس اطلاعات موجود، این بیمار اولین گزارش استخوان سازی نابه جا به دنبال مسمومیت با اندوسولفان در منابع موجود می باشد. با توجه به این که مسمومیت با اندوسولفان مرگ و میرو ناتوانی بالایی به دنبال دارد و با توجه به اینکه آنتی دوت موثری برای

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

آن وجود ندارد، محدودیت دسترسی بـه سـم همـراه بـا درمان فوری مسمومیت، شامل درمان ضد تشنج توصیه می‌شود.

منابع

1. Karatas AD, Aygun D, Baydin A. Characteristics of endosulfan poisoning: a study of 23 cases. Singapore Med J .2006; 47(12):1030-1032.

2. Moses V, Peter JV. Acute intentional toxicity: endosulfan and other organochlorines. Clin Toxicol(Phila). 2010; 48(6):539-44.

3. Moon JM, Chun BJ. Acute endosulfan poisoning: a retrospective study. Hum Exp Toxicol. 2009;28(5):309-16.

4. McCarthy EF, Sundaram M. Heterotopic ossification: a review. Skeletal Radiol. 2005; 34: 609-619.

5. An HS, Ebraheim N, Kim K, Jackson WT, Kane JT. Heterotopic ossification and pseudoarthrosis in the shoulder following encephalitis. A case report and review of the literature. Clin Orthop relat Res.1987; (219): 291-8.

6. Antonrlli S, Sebastiani GD. Polyarticular Heterotopic ossification complicating drug induced coma. Reumatismo. 2005;54(1):59-61.

7. Chen SH, Huang SH, Chang WN, Lui CC, Huang CW, Lin YT, et al. Heterotopic ossification as a complication of carbon monoxide intoxication. Acta Neurol Taiwan. 2010; 19(2):120-4.

8. Holland MG. Insecticides:organochlorines, pyrethrins, and deet. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. New York: Mcgraw-Hill; 2002.p.1366-78.9. Kutluhan S, Akhan G, Gultekin F, Kurdoglu E. Three cases of recurrent epileptic seizures caused by endosulfan. Neurol India. 2003; 51:102-3.

10. Tay SS, Lim P AC. Acquired heterotopic ossification following encephalitis and intractable seizures. Annals Academy of Medicine. 2008; 37(9):809-810.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

Heterotopic ossification following intractable seizure and endosulfan poisoning

*** Maryam Mobini, MD.** Assistant Professor and Rheumatologist, Imam Khomeini Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.(*corresponding author). mmobini50@yahoo.com
Farzad Bozorgy, MD. Assistant Professor of Emergency Medicine, Division of Emergency Medicine, Imam Khomeini Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. farzad722001@yahoo.com

Abstract

Introduction: Heterotopic Ossification is bone formation outside the skeletal system. Endosulfan is a pesticide in organochlorines family and endosulfan poisoning can make neurologic toxicity with loss of consciousness, diffuse convulsion and status epilepticus. There are some reports about heterotopic ossification due to neurologic and poisoning events, but there is not any report of it after endosulfan poisoning in the literature.

Case report: A 44 year old man, presented with pelvic pain and difficulties in walking. There was a history of status epilepticus and coma 4 months ago due to endosulfan poisoning. There was some heterotopic bone formation around hip joints in radiography.

Conclusion: Because of high mortality and morbidity due to endusolfan toxicity and absence of any antidote, it is recommended that its availability be restricted and its toxicity be treated immediately specially for convulsion.

Keywords: Endosulfan, Heterotopic Ossification, Poisoning.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]