

## รายงานผู้ป่วย

# การค้นพบการกลายพันธุ์ของยีนในผู้ป่วยเด็กชายอายุ 7 เดือน โรค osteopetrosis

กมลลา เลหาวิระพานิช พงศ์ภัค พงศ์พิชชา นงนุช ลีระชัยนันท์ และ ดวงฤดี วัฒนศิริชัยกุล  
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

### บทคัดย่อ

โรค osteopetrosis เป็นโรคพันธุกรรมกระดูกที่พบน้อย ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงหลายระบบ มีความรุนแรงของโรคแตกต่างกันขึ้นกับการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคในผู้ป่วยแต่ละราย การถ่ายทอดลักษณะทางพันธุกรรมของโรคนี้เป็นไปได้ทั้งแบบยีนเด่นของโครโมโซมร่างกาย (autosomal dominant osteopetrosis, ADO) แบบยีนด้อยของโครโมโซมร่างกาย (autosomal recessive osteopetrosis, ARO) และแบบโครโมโซมเพศ (X-linked osteopetrosis, XLO) รายงานฉบับนี้เป็นรายงานผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุ 7 เดือน มีอาการซีด ตับม้ามโต เกล็ดเลือดต่ำ ภาพเอกซเรย์กระดูกมีลักษณะจำเพาะเข้าได้กับโรค osteopetrosis ผู้ป่วยได้รับการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคนี้ด้วยวิธี whole exome sequencing และพบการกลายพันธุ์ของยีน CLCN7 แบบ compound heterozygous และได้รับการตรวจยืนยันด้วยวิธี Sanger sequencing ซึ่งพิสูจน์การส่งทอดการกลายพันธุ์ของยีนนี้จากบิดาและมารดา

**คำสำคัญ :** ● โรค osteopetrosis ● การกลายพันธุ์ของยีน CLCN7

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2564;31:289-94.

ได้รับต้นฉบับ 16 มิถุนายน 2564 แก้ไขบทความ 2 กรกฎาคม 2564 รับลงตีพิมพ์ 27 กรกฎาคม 2564

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.กมลลา เลหาวิระพานิช ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ถนนพระรามหก เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

**Case report****Exploring genetic mutations in a 7-month-old male infant with osteopetrosis**

Kamala Laohverapanich, Pongpak Pongpitcha, Nongnuch Sirachainan and Duangrurdee Wattanasirichaigoon  
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

---

**Abstract:**

*Osteopetrosis (marble bone disease) is a group of rare inheritable metabolic bone diseases. The clinical presentation is heterogeneous due to multiple organ involvement. Severity of the disease depends on genetic mutations and modes of inheritance causing autosomal dominant, autosomal recessive as well as X-linked osteopetrosis. In this report, we described a 7-month-old male infant presenting anemia, hepatosplenomegaly and thrombocytopenia. Bone x-ray showed typical radiologic features of osteopetrosis. Mutation analysis was performed using a whole exome sequencing (WES) technique. We found that the patient harbored compound heterozygous mutations of the CLCN7 gene. The WES results were confirmed using Sanger sequencing technique. Each parent carried a CLCN7 mutation transmitted to the patient.*

**Keywords :** ● Osteopetrosis ● CLCN7 mutation

**J Hematol Transfus Med. 2021;31:289-94.**

### บทนำ

โรค osteopetrosis เป็นโรคพันธุกรรมกระดูกที่พบน้อย สาเหตุของโรค osteopetrosis เกิดจากการทำงานและการแบ่งตัวผิดปกติของ osteoclast ทำให้ไม่สามารถเกิดการสลายกระดูก (bone resorption) ส่งผลให้กระดูกหนาตัวขึ้น กระดูกที่หนาตัวผิดปกติจะกีดขวางไขกระดูก ผู้ป่วยจึงไม่สามารถสร้างเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือด มีตับม้ามโตจากการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก กระดูกที่หนาตัวขึ้นนี้อาจจะกีดขวางเส้นประสาทสมองทำให้ตาบอดและหูหนวกได้<sup>1,2</sup> โดยอาการแสดงของผู้ป่วยมีตั้งแต่ไม่รุนแรง จนถึงอาการรุนแรงมาก โรคนี้แบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่ม ตามอาการแสดงทางคลินิกและลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรม คือ กลุ่มอาการไม่รุนแรง มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น (benign autosomal dominant osteopetrosis, ADO) กลุ่มอาการรุนแรง มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย (malignant autosomal recessive osteopetrosis, ARO) พบอุบัติการณ์การเกิดโรคของสองกลุ่มนี้เท่ากับ 1:20,000 และ 1:250,000 ตามลำดับ และ กลุ่มที่มีการถ่ายทอดแบบ X-linked osteopetrosis ผู้ป่วยกลุ่ม ARO มีอาการรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ตั้งแต่วัยเด็กเล็ก มีการรายงานการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีนหลายยีนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคนี้<sup>3</sup>

### รายงานผู้ป่วย

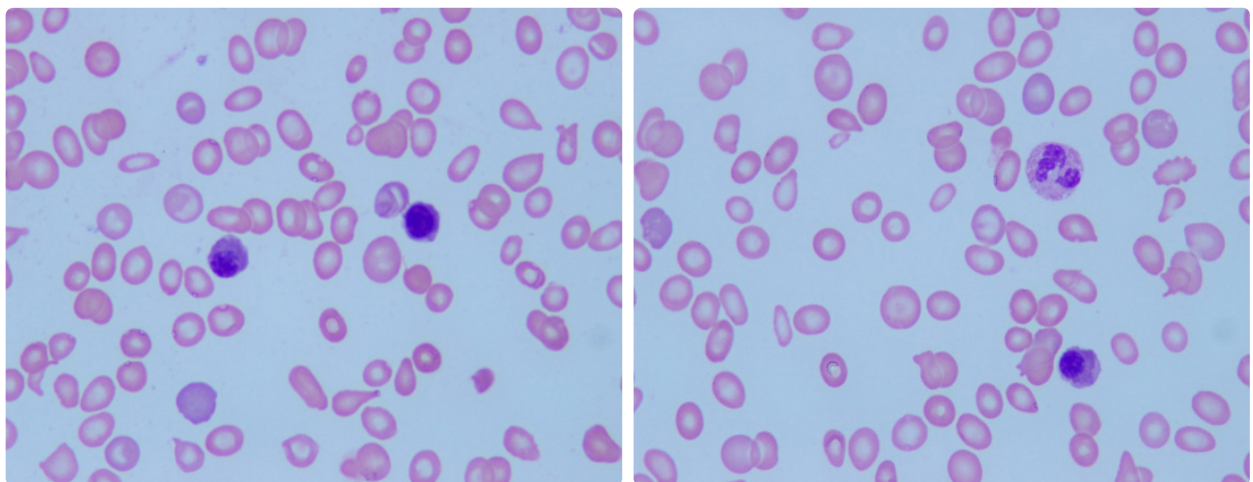
**ประวัติผู้ป่วย:** ผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุ 7 เดือน ได้รับการส่งตัวเพื่อหาสาเหตุเพิ่มเติม โดยมีประวัติ ซีด เกล็ดเลือดต่ำ ตับม้ามโตตั้งแต่อายุ 3 เดือน ที่อายุ 4 เดือน ตรวจพบมีหัวใจเสียงดังผิดปกติ พัฒนาการล่าช้ากว่าวัย ไปตรวจที่โรงพยาบาลได้รับการ

วินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลโมนอซัยติกในเด็ก (juvenile myelomonocytic leukemia) เนื่องจากตรวจ CBC พบมีจำนวนเม็ดเลือดขาวสูงกว่า  $10 \times 10^9/L$  มี myeloid precursors ในเสมียร์เลือด และมีจำนวน monocyte สูงกว่า  $1 \times 10^9/L$  การตรวจไขกระดูกพบ blast น้อยกว่าร้อยละ 20 ผลการตรวจ cytogenetics คือ 46,XY และตรวจไม่พบ *BCR/ABL1* fusion gene ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา 6-mercaptopurine แต่อาการไม่ดีขึ้น บิดามารดาปฏิเสธการแต่งงานในเครือญาติ ผู้ป่วยเป็นบุตรคนที่สอง มีพี่ชายเสียชีวิตจากการติดเชื้อขณะอายุ 5 เดือน และสงสัยว่าเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว

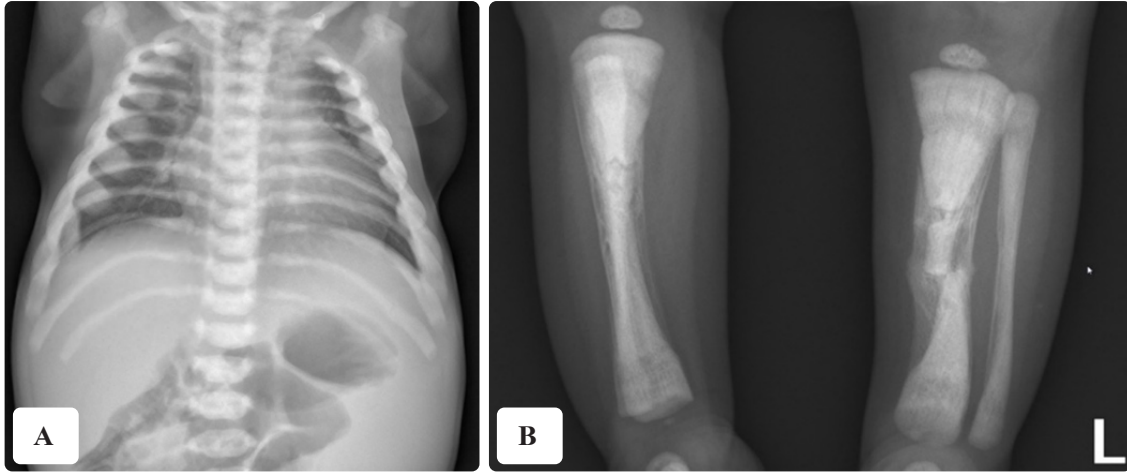
**การตรวจร่างกาย:** น้ำหนัก 6.95 กิโลกรัม (เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 10) ส่วนสูง 43.8 เซนติเมตร (เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 3) เส้นรอบศีรษะ 44.5 เซนติเมตร (เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 97) กระหม่อมหน้า  $2 \times 2$  เซนติเมตร เยื่อตาซีด (pale conjunctiva) ไม่เหลือง ไม่มีต่อมน้ำเหลืองโต เสียงหายใจเข้าผิดปกติเป็นเสียงฮีด (stridor) ตับโต 8 เซนติเมตร ม้ามโต 10 เซนติเมตร ตรวจระบบประสาทพบมีตากระตุก (nystagmus) การมองเห็น VA 20/70 ทั้งสองข้าง

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

**CBC:** Hb 5.9 g/dL, Hct 22.2%, MCV 81.2 fL, MCH 21.4 pg, MCHC 26.4 g/dL, RDW 26.9%, WBC 25,620/cu mm, (N 32%, L 40%, Mo 9%, Eo 2%, B 1%, atypical lymphocyte 5%, band 5%, metamyelocyte 1%, myelocyte 4%), platelets 28,000/cu mm เสมียร์เลือดพบลักษณะเป็น myelophthisis blood picture พบเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาว ร่วมกับมีเม็ดเลือดแดงรูปหยดน้ำ (tear drop cell) (Figure 1)



**Figure 1** Myelophthisis blood picture: nucleated and tear drop red blood cells



**Figure 2** (A) widening costochondral junction (B) healing fracture of both tibia and bone-within-bone appearance

**Clinical chemistry:** BUN 4 mg/dL, creatinine 0.10 mg/dL, Ca 8.4 mg/dL,  $PO_4$  3.1 mg/dL, PTH 141.5 pg/mL, vitamin D 72.6 ng/mL, LDH 1,118 U/L

**เอกซเรย์กระดูก** พบความผิดปกติดังแสดงใน Figure 2 ซึ่งภาพเอกซเรย์ดังกล่าวนำไปสู่การวินิจฉัยโรค osteopetrosis ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการตรวจหาภาวะแทรกซ้อนตามระบบดังนี้ ด้านการมองเห็นพบมีตากระตุก (nystagmus) ตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง และทางเดินสายตา (MRI brain include orbit) ไม่พบการกดเบียดของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 2 มีศีรษะโตกว่าวัย (macrocephaly) ด้านกระดูกพบมีกระดูก Tibia หักทั้งสองข้าง ด้านระบบประสาท พบมีพัฒนาการล่าช้ากว่าวัย ด้านหูคอจมูก มีจมูกอุดกั้นเรื้อรัง (chronic nasal congestion) ด้านโลหิตวิทยาพบมีภาวะซีด เกล็ดเลือดต่ำ ตับม้ามโต และ ต้องได้รับเลือดเป็นประจำ ทั้งนี้ตรวจไม่พบภาวะแทรกซ้อนด้านต่อมไร้ท่อ เช่น แคลเซียมต่ำในเลือด หรือ โรคกระดูกอ่อน (osteopetrorickets)

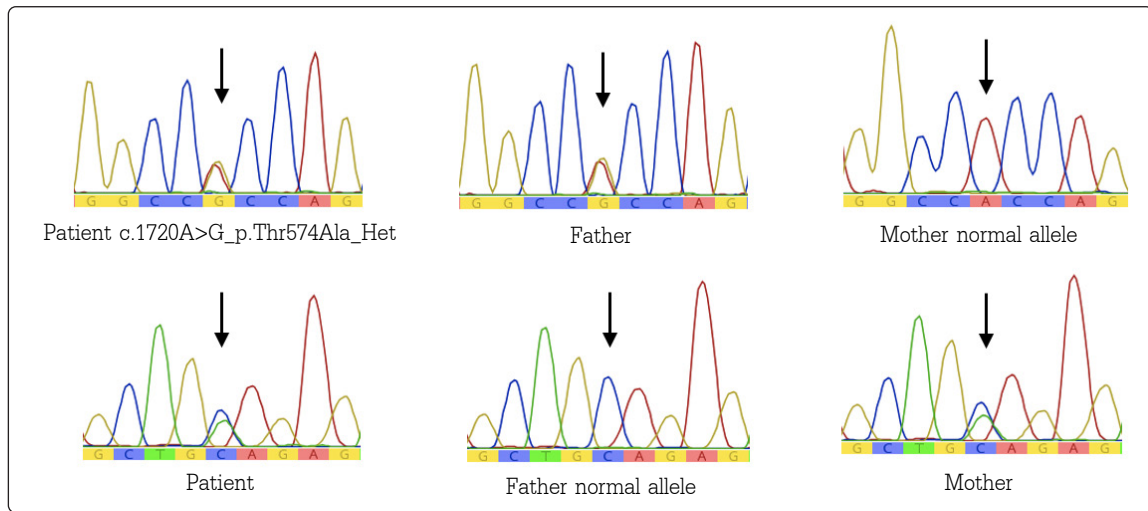
จากอาการทางคลินิกผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย osteopetrosis และได้รับการส่งเลือดตรวจทางพันธุกรรมด้วยเทคนิค whole exome sequencing (WES) (Macrogen, South Korea, Illumina HiSeq2500) โดยวิเคราะห์การกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับโรค osteopetrosis ได้แก่ *AMER1*, *CLCN7*, *FERMT3*, *LRF5*, *PLEKHM1*, *TCIRG1*, *ANKH*, *CSF1R*, *GJA1*, *MITF*, *PTDSS1*, *TNFRSF11A*, *CA2*, *DHCR24*, *IKBKKG*, *OSTM1*, *SNX10* และ *TNFSF11*<sup>4</sup> ผลการตรวจ WES พบการกลายพันธุ์ 2 ชนิดของยีน *CLCN7* แบบ compound heterozygous คือ 1) nucleotide 1720 จาก A เป็น G (c.1720A>G; ACC>GCC; NM\_001287.6) ใน exon 19 ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนที่โคดอน 574 จาก threonine (Thr) เป็น alanine (Ala) หรือ p.Thr574Ala ซึ่งเป็นการกลายพันธุ์แบบ missense mutation

และจัดเป็น variant of unknown significance (PM2, PP2, PP3) ตาม guideline ของ ACMG/AMP Guideline 2015 และ 2) nucleotide 1825 จาก C เป็น T (c.1825C>T; CAG>TAG) ใน exon 20 ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง amino acid จาก glutamine (Gln) เป็น stop variant หรือ p.Gln609Ter ซึ่งเป็นการกลายพันธุ์แบบ nonsense mutation และจัดเป็นแอลลีลก่อโรค (PVS1, PM2, PP3) ทั้งนี้ได้ทำการตรวจยืนยันการกลายพันธุ์ทั้ง 2 ตำแหน่ง ด้วยวิธี Sanger sequencing ผลพบว่าทั้งสอง allele อยู่บนโครโมโซมคนและแท่ง (trans) และบิดาและมารดาต่างเป็นพาหะของ allele ดังกล่าว ดัง Figure 3

ผู้ป่วยรายนี้มีอาการและอาการแสดงที่รุนแรงตั้งแต่อายุน้อย (3 เดือน) และตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *CLCN7* แบบ compound heterozygous จึงจัดผู้ป่วยรายนี้อยู่ในกลุ่ม ARO ด้วยอาการที่รุนแรงของโรค แพทย์ผู้รักษาจึงพิจารณารักษาผู้ป่วยด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีพี่น้องที่ยังมีชีวิตอยู่ จึงได้มารดาเป็นผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต (haploidentical donor) ผู้ป่วยเข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตขณะอายุ 1 ปี 6 เดือน มีผลแทรกซ้อนจากการรักษา คือ การไม่ยอมรับเซลล์ของผู้บริจาค (graft rejection หรือ graft failure) มีภาวะติดเชื้อรุนแรงในปอด ไตวาย ตับวาย ส่งผลให้เสียชีวิตในวันที่ 42 หลังได้รับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต

### วิจารณ์

อาการและอาการแสดงทางคลินิกที่พบในผู้ป่วยโรค osteopetrosis ชนิด ARO ได้แก่ ศีรษะโต หน้าผากโหนก (prominent forehead) ตากระตุก (nystagmus) หูหนวก หูชั้นกลางอักเสบเรื้อรัง จมูกอุดกั้นเรื้อรัง ซีด ตับม้ามโต มีภาวะเลี้ยงไม่โต (failure



**Figure 3** Sanger sequencing in patient's family

to thrive) กระดูกหักง่ายผิดปกติ และอาการจากการกดเบียดเส้นประสาทสมองคู่ที่หนึ่งถึงแปด เช่น ตามอด โรคอัมพาตใบหน้า (facial nerve palsy) เป็นต้น การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญจะพบเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือดต่ำ พบตัวอ่อนเม็ดเลือดขาว มีภาวะแคลเซียมต่ำในเลือด ภาพถ่ายทางรังสีของกระดูกมีความหนาแน่นของมวลกระดูกเพิ่มขึ้นในกระดูกแขนขา ที่กระดูกสันหลังจะพบลักษณะเป็น sandwich vertebra หรือ rugger-jersey<sup>2</sup> ส่วนในผู้ป่วยกลุ่ม ADO ผู้ป่วยอาจจะไม่มีอาการแสดงและเป็นพาหะของโรคเท่านั้น หรืออาจมีอาการแสดงคือกระดูกหนาตัวผิดปกติ และมีกระดูกหักหลายครั้ง ผู้ป่วย ADO มักมีชีวิตได้ถึงวัยผู้ใหญ่<sup>5</sup> ผู้ป่วยรายนี้มีอาการและอาการแสดงของโรค osteopetrosis ที่ชัดเจน แต่เนื่องจากเป็นโรคที่พบได้น้อยจึงอาจทำให้แพทย์ไม่นึกถึงโรคนี้ในช่วงแรกของการวินิจฉัย ผู้ป่วยแสดงอาการตั้งแต่วัยเด็กเล็ก ทำให้นึกถึงกลุ่มโรค ARO มากกว่า ADO ถึงแม้ว่าจะยังไม่มีการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคนี้

ผล WES ในผู้ป่วยรายนี้ พบการกลายพันธุ์ 2 ชนิดของยีน *CLCN7* โดย แอลลีล c.1720A>G (rs76039047) ที่พบในผู้ป่วยของเรา เคยได้รับการรายงานในฐานะข้อมูล dbSNP แต่ไม่ทราบ clinical significance และพบน้อยมากในประชากรทั่วไปโดยมี allele frequency 0.00004 (genomAD) ส่วน c.1825C>T เป็นการกลายพันธุ์ที่ไม่อยู่ในฐานข้อมูลใดและไม่เคยได้รับการรายงานมาก่อน c.1825C>T ทำให้โปรตีน *CLCN7* ผิดปกติมีขนาดสั้นลงเหลือ 608 จากปกติที่ควรจะมีขนาดยาว 806 amino acids ซึ่งโปรตีนส่วนปลายที่ขาดหายไป มีบทบาทในการจับคู่กันของสายโปรตีน (dimerization) ดังนั้นจึงคาดว่า การขาดหายนี้ทำให้โปรตีนสูญเสียการทำงานไปอย่างรุนแรง<sup>6</sup>

การกลายพันธุ์ของยีน *CLCN7* พบได้บ่อย โดยพบเป็นสาเหตุถึงร้อยละ 75 ของกลุ่ม ADO และพบเป็นสาเหตุเพียงร้อยละ 15

ของกลุ่ม ARO<sup>7</sup> ในกลุ่ม ADO พบการกลายพันธุ์ของยีน *LRP5*, *CLCN7* และ *PLEKHM1* และในกลุ่ม ARO พบการกลายพันธุ์ของยีน *TCIRG1*, *TNSF11*, *CA2*, *CLCN7*, *OSTM1*, *PLEKHM1*, *TNFRSF11A* และ *SNX10*<sup>8,9</sup> พบมีการรายงานผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *CLCN7* แบบยีนด้อย มักมีความผิดปกติของระบบประสาท ซึ่งขึ้นถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี เนื่องจากแม่ได้รับการปลูกถ่ายด้วยเซลล์ต้นกำเนิดแล้วอาการทางระบบประสาทยังดำเนินต่อไป<sup>10</sup> ยีน *CLCN7* อยู่บนโครโมโซม 16p13.3 ประกอบด้วย 25 exons ควบคุมการสร้างโปรตีน *CLCN7* (chloride ion channel 7) โปรตีนนี้พบมากที่บริเวณ membrane ของ endosome และ lysosome ของ osteoclast โดยมีหน้าที่เกี่ยวกับการขนส่งประจุคลอไรด์และ acidification และ bone resorption ของ osteoclast<sup>11</sup> จนปัจจุบันมีรายงานการกลายพันธุ์ของ *CLCN7* เพียง 118 ชนิด ในผู้ป่วย osteopetrosis โดยส่วนใหญ่ (92 จาก 118) พบเป็น missense และ nonsense mutation และมีเพียง 15 mutation ที่รายงานใน infantile ARO และที่เหลือเป็นการกลายพันธุ์ใน intermediate ARO และ ADO

ในด้านผลการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากรายงานต่างประเทศซึ่งรวบรวมผู้ป่วย ARO 193 ราย ที่ได้รับการปลูกถ่ายด้วยเซลล์ต้นกำเนิด ในวิจัยฉบับนี้ผู้ป่วยที่ได้รับเซลล์ต้นกำเนิดจากพี่น้องที่ Human leukocyte antigen (HLA) ตรงกันร้อยละ 34 ได้รับเซลล์ต้นกำเนิดแบบอื่น คือ จากญาติที่ HLA ไม่ตรงกันร้อยละ 13 จากผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาติที่ HLA ตรงกันและไม่ตรงกันร้อยละ 12 และร้อยละ 41 ตามลำดับ โดยพบมีอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มที่ได้รับเซลล์ต้นกำเนิดจากพี่น้องที่ HLA ตรงกันที่ 5 ปี และ 10 ปี อยู่ที่ร้อยละ 62 และร้อยละ 62 ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับเซลล์ต้นกำเนิดแบบอื่นมีอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่า อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี และ 10 ปี อยู่ที่ร้อยละ 42 และ ร้อยละ 39<sup>12</sup>

สาเหตุของการเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากการไม่ยอมรับเซลล์ของผู้บริจาค<sup>13,14</sup> นอกจากนี้ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่พบได้คือภาวะแคลเซียมในเลือดสูงผิดปกติ และภาวะมีน้ำคั่งในร่างกายน (veno occlusive disease)<sup>15</sup> ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากมารดา และเกิดภาวะไม่ยอมรับเซลล์ของผู้บริจาค ส่งผลให้เกิดการติดเชื้อที่รุนแรงและเสียชีวิต

### สรุป

โรค osteopetrosis เป็นโรคพันธุกรรมกระดูกที่พบได้น้อย มีอาการแสดงทางคลินิกหลายระบบ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นอาจต้องวินิจฉัยแยกโรคหลายโรค ลักษณะสำคัญที่ช่วยให้แพทย์คิดถึงโรคนี้คือการพบมีความหนาแน่นของมวลกระดูกเพิ่มขึ้นในภาพถ่ายเอกซเรย์ทั่วไป (bone-within-bone appearance) เมื่อได้การวินิจฉัยแล้ว การตรวจทางพันธุกรรมเพิ่มเติมมีประโยชน์ในการพยากรณ์โรค การให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์แก่ครอบครัว และการตัดสินใจในการเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสม

### กิตติกรรมประกาศ

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีที่ให้ทุนพัฒนาศักยภาพในการทำวิจัยของอาจารย์แก่ พญ.ดวงฤดี วัฒนศิริชัยกุล; มูลนิธิรามาธิบดี (กองทุนโลกใบใหม่ โดยสโมสรไลออนส์ในประเทศไทย) ที่สนับสนุนค่าใช้จ่ายการตรวจพันธุกรรมของผู้ป่วย

### เอกสารอ้างอิง

1. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:5.
2. Wu CC, Econs MJ, DiMeglio LA, Insogna KL, Levine MA, Orchard PJ, et al. Diagnosis and Management of Osteopetrosis: Consensus Guidelines From the Osteopetrosis Working Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:3111-23.
3. Del Fattore A, Cappariello A, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. *Bone.* 2008;42:19-29.
4. Shamriz O, Shaag A, Yaacov B, NaserEddin A, Weintraub M, Elpeleg O, et al. The use of whole exome sequencing for the diagnosis of autosomal recessive malignant infantile osteopetrosis. *Clin Genet.* 2017;92:80-5.
5. Bollerslev J, Henriksen K, Nielsen MF, Brixen K, Van Hul W. Autosomal dominant osteopetrosis revisited: lessons from recent studies. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:R39-57.
6. Estévez R, Pusch M, Ferrer-Costa C, Orozco M, Jentsch TJ. Functional and structural conservation of CBS domains from CLC chloride channels. *J Physiol.* 2004;557:363-78.
7. Sobacchi C, Villa A, Schulz A, Kornak U. CLCN7-Related Osteopetrosis. 2007 Feb 12 [Updated 2016 Jun 9]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1127/>
8. Frattini A, Pangrazio A, Susani L, Sobacchi C, Mirolo M, Abinun M, et al. Chloride channel CLCN7 mutations are responsible for severe recessive, dominant, and intermediate osteopetrosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1740-7.
9. Villa A, Guerrini MM, Cassani B, Pangrazio A, Sobacchi C. Infantile malignant, autosomal recessive osteopetrosis: the rich and the poor. *Calcif Tissue Int.* 2009;84:1-12.
10. Pangrazio A, Pusch M, Caldana E, Frattini A, Lanino E, Tamhankar PM, et al. Molecular and clinical heterogeneity in CLCN7-dependent osteopetrosis: report of 20 novel mutations. *Hum Mutat.* 2010;31(1):E1071-80.
11. Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Osteopetrosis. *N Engl J Med.* 2004;351:2839-49.
12. Orchard PJ, Fasth AL, Le Rademacher J, He W, Boelens JJ, Horwitz EM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis. *Blood.* 2015;126:270-6.
13. Fasth A, Porras O. Human malignant osteopetrosis: pathophysiology, management and the role of bone marrow transplantation. *Pediatr Transplant.* 1999;3(Suppl 1):102-7.
14. Tolar J, Bonfim C, Grewal S, Orchard P. Engraftment and survival following hematopoietic stem cell transplantation for osteopetrosis using a reduced intensity conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38:783-7.
15. Natshah J, Drozdinsky G, Simanovsky N, Lamdan R, Erlich O, Gorelik N, Or R, Weintraub M, Stepensky P. Improved outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in patients with infantile malignant osteopetrosis using fludarabine-based conditioning. *Pediatric blood & cancer.* 2016 Mar;63(3):535-40.