

Reumatologiczne aspekty mukopolisacharydoz

Rheumatological aspects of mucopolysaccharidoses

Violetta Opoka-Winiarska¹, Agnieszka Jurecka^{2,3}, Andrzej Emeryk¹, Anna Tylki-Szymańska²

¹Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Klinika Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

³Katedra Biologii Molekularnej, Uniwersytet Gdański

Słowa kluczowe: mukopolisacharydoza, lizosomalne choroby spichrzeniowe, sztywność stawów, zespół kanału nadgarstka, *dysostosis multiplex*.

Key words: mucopolysaccharidosis, lysosomal storage diseases, joint stiffness, carpal tunnel syndrome, *dysostosis multiplex*.

Streszczenie

Diagnostyka różnicowa w chorobach reumatycznych obejmuje wiele różnych schorzeń, w tym zaburzenia metaboliczne. Mukopolisacharydozy (MPS) stanowią klinicznie zróżnicowaną grupę genetycznie uwarunkowanych chorób zaliczanych do lizosomalnych chorób spichrzeniowych (tab. I, ryc. 1). U podłoża każdej z siedmiu znanych mukopolisacharydoz leży deficyt aktywności jednego z enzymów uczestniczących w katabolizmie glikozoaminoglikanów (GAG), który prowadzi do ich stopniowego gromadzenia w komórkach i tkankach całego organizmu.

Objawy dotyczące układu kostno-stawowego są powszechne w MPS. W błonie maziowej stawów, w chrząstce, kościach oraz w tkankach miękkich okołostawowych występują zmiany destrukcyjne wtórne do gromadzenia się w tych strukturach GAG (tab. II, ryc. 2 i 3).

Dolegliwości bólowe stawów i/lub ograniczenie ich ruchomości są niejednokrotnie pierwszym objawem zgłaszanym już w 1. dekadzie życia, z powodu którego pacjent trafia do reumatologa. W obrazowych badaniach diagnostycznych typowe są zmiany opisywane jako *dysostosis multiplex*. Mając na względzie postępy w leczeniu mukopolisacharydoz, istotne jest ich wczesne rozpoznanie i różnicowanie, które mogą stanowić szczególną trudność w postaciach łagodnych (tab. III i IV, ryc. 4).

Definicja

Mukopolisacharydozy (*mucopolysaccharidoses* – MPS) stanowią klinicznie zróżnicowaną grupę chorób metabolicznych w obrębie większej grupy genetycznie uwarun-

Summary

Differential diagnosis in rheumatic diseases applies to many different diseases, including metabolic disorders. Mucopolysaccharidosis (MPS) disorders are a clinically heterogeneous group of genetically determined diseases classified as lysosomal storage diseases (Table I, Fig. 1).

The cause of each of the seven known mucopolysaccharidoses is deficient activity of enzymes involved in the catabolism of glycosaminoglycans (GAGs) leading to gradual GAG accumulation in cells and tissues of the body.

Symptoms affecting the osteoarticular system are common in the course of these disorders. Destructive changes in the synovium of joints, cartilage, bone and periarticular soft tissues are secondary to the accumulation of GAGs in these structures (Table II, Figs. 2, 3).

Joint pain and/or limitation of motion are often the first symptom reported already in the first decade of life, due to which the patient is referred to a rheumatologist. In studies of diagnostic imaging changes described as *dysostosis multiplex* are typical. Due to advances in the treatment of these diseases, early diagnosis and differentiation is important, which may be particularly difficult in attenuated forms (Tables III, IV, Fig. 4).

kowanych chorób, zwanych lizosomalnymi chorobami spichrzeniowymi (LChS, *lysosomal storage disorders* – LSD). U podłoża każdego z siedmiu znanych typów mukopolisacharydoz leży deficyt aktywności jednego z enzymów

Adres do korespondencji:

dr n. med. Violetta Opoka-Winiarska, Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, ul. Chodźki 2, 20-093 Lublin, tel. +48 81 718 54 77, faks +48 81 743 01 41, e-mail: viola.winiarska@gmail.com

Praca wpłynęła: 10.10.2011 r.

uczestniczących w katabolizmie glikozoaminoglikanów (GAG, *glycosaminoglycans* – GAGs) [1]. W tabeli I przedstawiono aktualną klasyfikację mukopolisacharydoz z uwzględnieniem liczby porządkowej, nazwy eponimowej, deficytowego enzymu, sposobu dziedziczenia, zajęcia poszczególnych narządów i spichrzanych (wydalanych z moczem) glikozoaminoglikanów. W wyniku deficytu aktywności enzymów następuje stopniowe gromadzenie się GAG w komórkach i tkankach całego organizmu.

Różnicowanie mukopolisacharydoz z chorobami reumatycznymi

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne dotyczące układu ruchu są obecne u większości pacjentów z MPS. Często już w dzieciństwie

występują u nich dolegliwości stawowe, które są powodem skierowania do reumatologa lub ortopedy. Spóźnione diagnozy są szczególnie powszechne w przypadku łagodnych postaci MPS, pacjenci mogą cierpieć przez lata na tę postępującą i wyniszczającą chorobę, zanim zostanie ona ostatecznie rozpoznana. W obserwacjach europejskich w przypadku łagodnych postaci MPS I średni wiek pacjenta w chwili postawienia diagnozy wynosił 20 lat, natomiast czas od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania wynosi od 8 do 50 (!) lat [2]. W retrospektywnych badaniach brazylijskich (113 pacjentów z różnymi typami MPS) średni czas rozpoznania choroby od pojawienia się pierwszych objawów wyniósł 4,8 roku, w tym czasie każdy pacjent był konsultowany przez średnio 4–5 specjalistów i wymagał 1–2 hospitalizacji z kosztownymi procedurami diagnostycznymi [3].

Tabela I. Aktualna klasyfikacja mukopolisacharydoz z uwzględnieniem liczby porządkowej, nazwy eponimowej, deficytowego enzymu i spichrzanych (wydalanych z moczem) glikozoaminoglikanów

Table I. The current classification of mucopolysaccharidosis including ordinal numbers, eponym names, deficient enzyme and storage glycosaminoglycans (urinary excretion)

Podtyp MPS – synonim	Deficytowy enzym	Glikozoaminoglikan
MPS I – zespół Hurler (OMIM 607014) – zespół Hurler-Scheiego (OMIM 607015) – zespół Scheiego (OMIM 607016)	α -L-iduronidaza (IDUA, EC 3.2.1.76)	siarczan dermatanu siarczan heparanu
MPS II – zespół Huntera (OMIM 309900)	sulfataza siarczanu iduronianu (sulfataza sulfoiduronianu, IDS)	siarczan dermatanu siarczan heparanu
MPS III – zespół Sanfilippo – MPS IIIA (OMIM 252900) – MPS IIIB (OMIM 252920) – MPS IIIC (OMIM 252930) – MPS IIID (OMIM 252940)	<i>N</i> -sulfaminidaza siarczanu heparanu (sulfaminidaza, sulfohydrolaza <i>N</i> -sulfoglukozyaminy, SGSH) α -D- <i>N</i> -acetyloglukozaminidaza (NAGLU) acetylo-CoA glukozaminido-acetylotransferaza, acetylotransferaza glukozaminowa (HGSNAT) sulfataza-6-siarczanu α - <i>N</i> -acetyloglukozaminy (GNS)	siarczan heparanu
MPS IV – zespół Morquio – MPS IVA (OMIM 253000) – MPS IVB (OMIM 253010)	sulfataza siarczanu <i>N</i> -acetylogalaktozoaminy (GALNS) β -galaktozydaza (GLB1)	siarczan keratanu siarczan chondroityny
MPS VI – zespół Maroteaux-Lamy'ego (OMIM 253200)	arylsulfataza B (sulfataza <i>N</i> -acetylogalaktozoaminy, ARSB, EC 3.1.6.12)	siarczan dermatanu
MPS VII – zespół Sly'ego (OMIM 253220)	β -glukuronidaza (GUSB, EC 3.2.1.31)	siarczan dermatanu siarczan heparanu siarczan chondroityny
MPS IX – zespół Natowicza (OMIM 601492)	hialuronidaza (hialuronoglukozaminidaza 1, HYAL1)	kwasy hialuronowy

Aby ocenić znajomość objawów MPS I przez lekarzy, firma Genzyme przeprowadziła badanie wśród 60 praktykujących reumatologów w Kanadzie i krajach europejskich. Lekarzom przedstawiono opisy pacjentów z mięśniowo-szkieletowymi objawami MPS I; tylko 19% reumatologów i 13% reumatologów dziecięcych wzięło pod uwagę MPS w rozpoznaniu różnicowym [4].

Trudności w różnicowaniu chorób reumatycznych z MPS wynikają także ze wspólnych cech klinicznych. Przyczyną chorób z obu grup są zaburzenia struktury i funkcji tkanki łącznej, są to choroby wieloukładowe i oprócz objawów w obrębie układu ruchu, mogą występować objawy dotyczące innych układów: oddechowego, nerwowe-

go, krążenia, narządu wzroku i słuchu. Obie grupy chorób należą do schorzeń postępujących, wyniszczających, nawet w przypadku stosowania dostępnego obecnie leczenia. W MPS I, II i VI najbardziej charakterystycznymi i często pierwszymi objawami są nieprawidłowości w układzie kostnym. Bóle i ograniczenie ruchomości stawów (przykurcze stawowe) po raz pierwszy są zgłaszane najczęściej już w 1. dekadzie życia [3, 5]. Innymi charakterystycznymi objawami są pogrubiałe rysy twarzy (ryc. 1), wielkogłowcie, nieprawidłowości w uzębieniu, powiększenie języka, pogorszenie słuchu, zmętnienie rogówki, hepatosplenomegalia, przepuklina pępkowa, zahamowanie wzrastania (tab. II).



Ryc. 1. Zdjęcia pacjentów z mukopolisacharydozą: a-e) typu VI (choroba Maroteaux-Lamy'ego), f) typu VII (choroba Sly'ego).

Fig. 1. Pictures of patients with mucopolysaccharidosis: a-e) type VI (Maroteaux-Lamy disease), f) type VII (Sly disease).

Objawy te występują w postaciach ciężkich, w których widoczne są już od wczesnego dzieciństwa, nie muszą natomiast występować w postaciach łagodnych, utajonych [6]. W MPS IV i VI nie jest obserwowane upośledzenie umysłowe, które zwykle stwierdza się w pozostałych typach choroby.

Tabela II. Charakterystyczne objawy pozastawowe występujące w MPS I, II i VI

Table II. Characteristic symptoms outside of joints occurring in MPS I, II and VI

Narządy lub tkanki	Objawy
układ oddechowy	bezdechy nocne, chrapanie w czasie snu
	przewlekłe stany zapalne błon śluzowych nosa i zatok
	nawracające infekcje uszu, niedostuch
	zapalenia płuc
	zapalenia oskrzeli
	niewydolność oddechowa
układ krążenia	choroba zastawek
	nieprawidłowości w EKG
	choroba wieńcowa serca
	nadciśnienie tętnicze
	kardiomiopatia
	zapalenie mięśnia sercowego
	niewydolność krążenia
narząd wzroku	krótkowzroczność
	zmętnienie rogówki
	retinopatia
	uszkodzenie nerwu wzrokowego
	jaskra
	zmniejszenie ostrości widzenia oraz ślepotą
ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy	zespół cieśni nadgarstka
	wodogłowie komunikujące
	zwężenie kanału w odcinku szyjnym kręgosłupa
	uszkodzenie rdzenia kręgowego lub korzeni nerwów

Różnorodność objawów występujących u pacjentów z MPS prowadzi do długiej listy potencjalnych mylnych rozpoznań, wśród których najczęściej opisywane są młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), zapalenie skórno-mięśniowe lub wielomięśniowe, twardzina układowa, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, układowe zapalenie naczyń, niezróżnicowana choroba tkanki łącznej, gorączka reumatyczna, fibromialgia, bóle wzrostowe, choroba Perthesa i dystrofia mięśniowa. Najczęściej ustalonym mylnie rozpoznaniem u pacjentów poniżej 16. roku życia jest MIZS [2, 5, 7, 8].

W różnicowaniu MPS z chorobami reumatycznymi podkreślany jest brak innych objawów zapalenia stawów, takich jak obrzęk, wysięk i zaczerwienienie [5]. W badaniach dodatkowych nie obserwuje się (w przeciwieństwie do chorób reumatycznych, takich jak MIZS i RZS) przyspieszenia OB, zwiększenia stężenia CRP oraz odchyłań od stanu prawidłowego w morfologii krwi. Nie stwierdza się również odchyłań w badaniach serologicznych. Stosowanie leków przeciwzapalnych oraz leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) nie przynosi u tych pacjentów poprawy.

Tabela III. Różnicowanie MPS, MIZS i RZS

Table III. Differentiation of MPS, JIA and RA

Cechy	MPS	MIZS	RZS
zaburzenia wzrostowe	+	+/-	-
dolegliwości bólowe stawów	+	+	+
obrzęki, wysięki w stawach	-	+	+
przykurcze stawów	+	+/-	+
symetria w zajęciu stawów	+	+/-	+
zespół kanału nadgarstka	+	-	+/-
sztywność stawów	całą dobę poranna		poranna
wykładniki zapalenia	-	+/-	+
obecność cytokin prozapalnych (TNF- α)	+	+	+
obecność przeciwciał przeciwjądrowych, RF	-	+	+
obecność nadzerek w RTG stawów	-	+/-	+
<i>dysostosis multiplex</i> w RTG	+	-	-
poprawa po niebiologicznych lekach modyfikujących	-	+	+
poprawa po biologicznych lekach modyfikujących	?	+	+

Obie grupy chorób różnicuje także czas początku zaburzeń. Niezależnie od wieku, w którym pojawiają się objawy kliniczne, w MPS procesy patologiczne zaczynają się już w życiu płodowym. W przypadku chorób reumatycznych, pomimo istotnej roli predyspozycji genetycznej, ważny wpływ na początek procesu autoimmunologicznego mają czynniki środowiskowe, a proces patogenetyczny rozpoczyna się postnatalnie. Pomimo braku objawów zapalenia w badaniu fizykalnym i podstawowych badaniach laboratoryjnych u pacjentów z MPS, u zwierząt z MPS stwierdzono, podobnie jak w chorobach reumatycznych, duże stężenie cytokin prozapalnych. Charakterystyczne cechy różnicujące MPS, MIZS i RZS przedstawiono w tabeli III.

Objawy mukopolisacharydoz w układzie ruchu

Objawy w obrębie układu kostno-stawowego w MPS mają charakter przewlekły i postępujący. Stopniowa utrata funkcji stawów spowodowana jest sztywnością i ograniczeniem ruchomości, szczególnie stawów rąk i barkowych, ale także stawów kolanowych, biodrowych i łokciowych. Proces ten najczęściej przebiega symetrycznie. Przykurcze zgięciowe palców nadają ręce „szponiasty” wygląd (ryc. 2). Zespół kanału nadgarstka, spowodowany kompresją nerwu pośrodkowego nadgarstka przez odkładanie GAG,

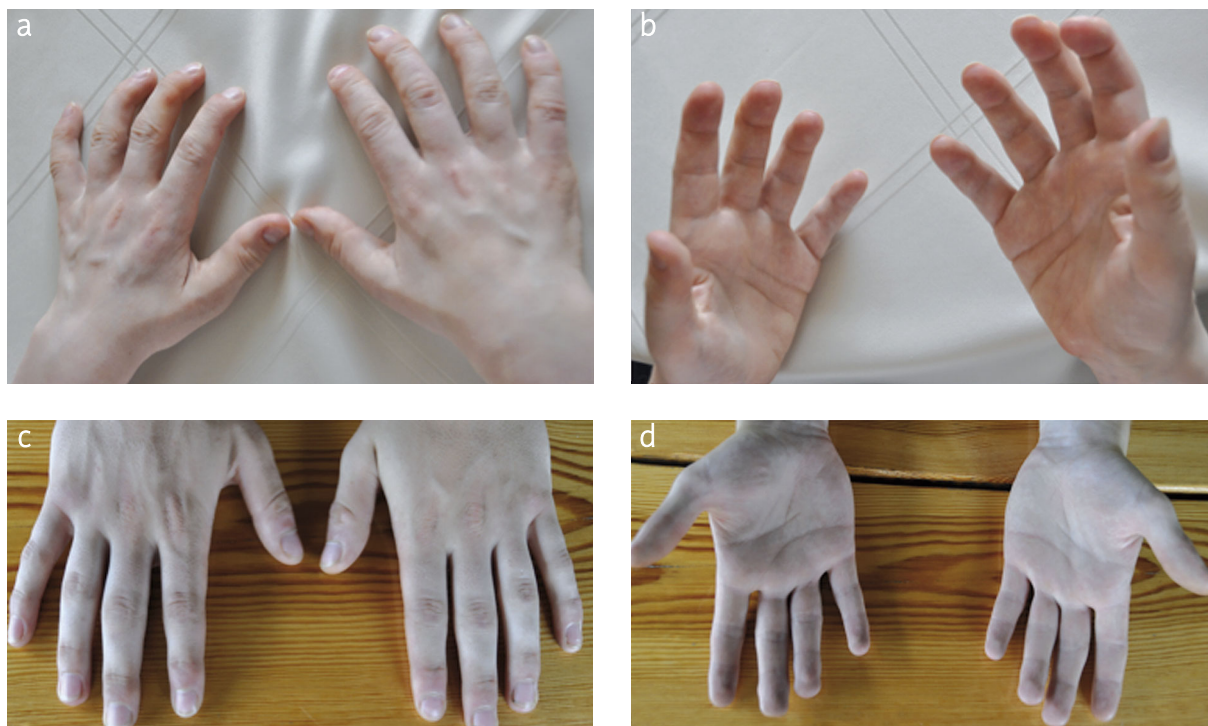
oraz przykurcz Dupuytrena wpływają na funkcję ręki, ograniczając zdolność do chwytania przedmiotów i szczypania [2, 9].

Inne zaburzenia ze strony układu ruchu objawiają się postępującymi zniekształceniami kręgosłupa (skolioza, nadmierna kifoza lub garb), deformacjami klatki piersiowej (kurza klatka piersiowa), koślawością kolan, zmianami zwyrodnieniowymi stawów. Wzrost kośćca może być opóźniony i zaburzony [9, 10]. Dolegliwości bólowe mogą dotyczyć także układu mięśniowego, stwierdzane bywa osłabienie mięśni objawiające się nietolerancją wysiłku [2, 5].

Inaczej niż w pozostałych podtypach MPS, najbardziej charakterystycznym objawem stawowym dla MPS IV jest występowanie nadmiernej ruchomości stawów, często z towarzyszącą ciężką dysplazją szkieletową [5].

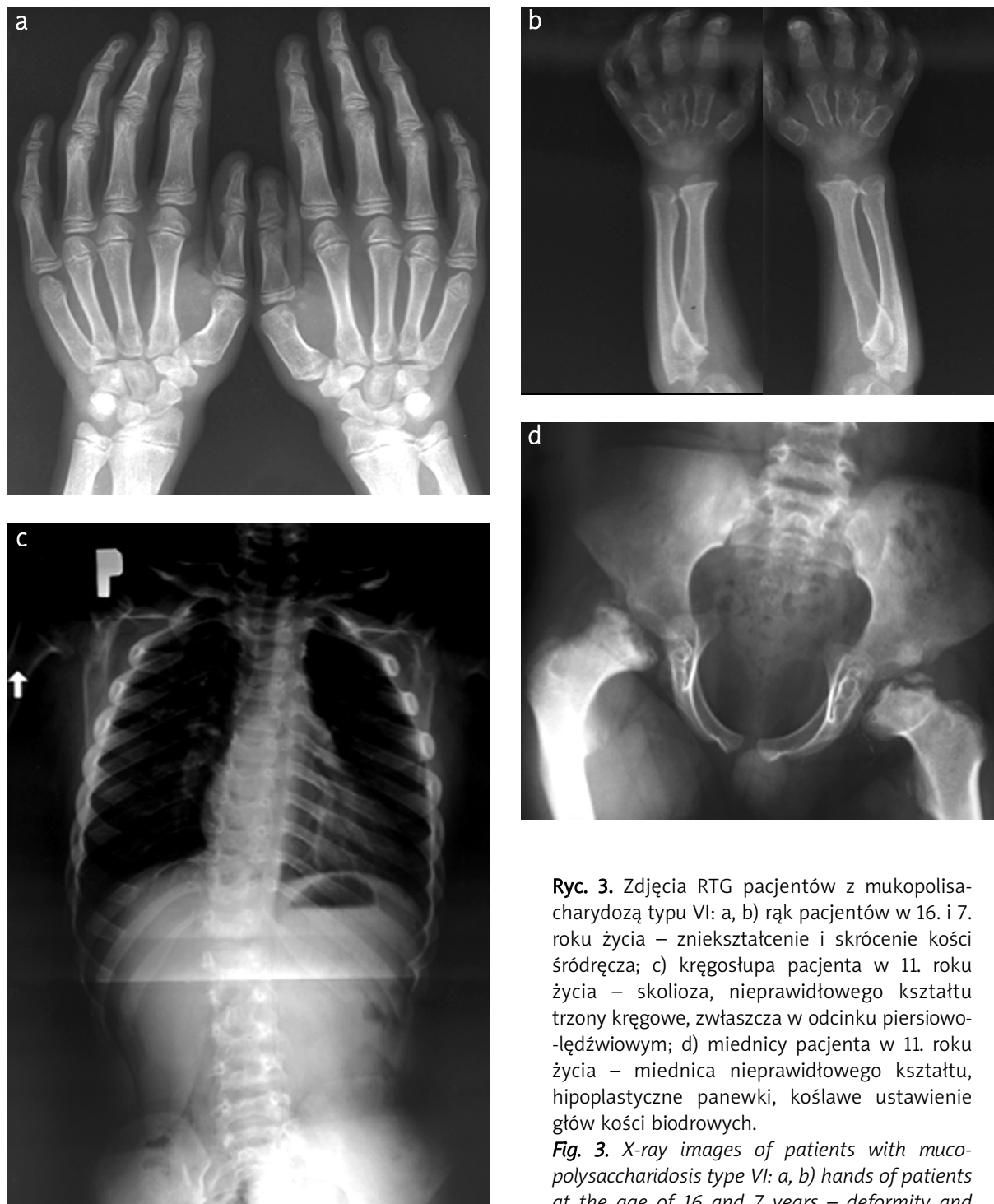
Obraz radiologiczny mukopolisacharydoz

Dla chorób spichrzeniowych typowy obraz radiologiczny zajętego układu kostno-stawowego określany jest wspólnym terminem *dysostosis multiplex* (mnogie, wadliwe kostnienie) (ryc. 3) [9]. W RTG kręgosłupa chorych na MPS stwierdzane są zaburzenia kostnienia w przedniej części kręgow, czego skutkiem są dwuwypukłe, owalne trzony kręgow z klinowo zwężoną częścią przednią (platyspondylia) w dolnej części odcinka piersiowego i górnej części odcin-



Ryc. 2. Zdjęcia rąk pacjentów z mukopolisacharydozą typu VI: a, b) postać ciężka, c, d) postać łagodna.

Fig. 2. Pictures of hands of patients with mucopolysaccharidosis type VI: a, b) a severe form, c, d) an attenuated form.



Ryc. 3. Zdjęcia RTG pacjentów z mukopolisacharydozą typu VI: a, b) rąk pacjentów w 16. i 7. roku życia – zniekształcenie i skrócenie kości śródreńca; c) kręgosłupa pacjenta w 11. roku życia – skolioza, nieprawidłowego kształtu trzony kręgowe, zwłaszcza w odcinku piersiowo-lędźwiowym; d) miednicy pacjenta w 11. roku życia – miednica nieprawidłowego kształtu, hipoplastyczne panewki, koślawe ustawienie głów kości biodrowych.

Fig. 3. X-ray images of patients with mucopolysaccharidosis type VI: a, b) hands of patients at the age of 16 and 7 years – deformity and shortening of metacarpal bones; c) the spine of a patient at the age of 11 years – scoliosis, abnormal shape of the vertebral bodies, especially in the thoraco-lumbar segment; d) the pelvis of a patient at the age of 11 years – irregular shape of the pelvis, hypoplastic hip acetabulum, lopsided head of hip bones.

ka lędźwiowego kręgosłupa. W innych odcinkach kręgosłupa opisywane są podobne zniekształcenia kręgów (nieprawidłowo rozwinięte, klinowate, z dwuwypukłymi powierzchniami) oraz wtórne do tych zmian skolioza, nadmierna kifoza lub lordoza. Istotny problem może stanowić także niedostatecznie wykształcony ząb kręgu obrotowego, co może być przyczyną jego podwichnięcia i uszkodzenia szyjnego odcinka rdzenia kręgowego [11].

Żebra w *dysostosis multiplex* są poszerzone i mają nieprawidłowy kształt („wiosnowate”), natomiast obojczyki są pogrubiałe, krótkie i nieforemne. Kości czaszki mogą wykazywać grube sklepienie czaszki, siodło tureckie w kształcie litery omega, zagęszczenie przestrzeni śródkostnych z brakiem komór powietrznych w wyrostkach sutkowatych.

Obrazy RTG rąk mogą przedstawiać poszerzone paliczki bliższe (paliczki o kształcie „kulistym”), poszerzone i krótkie kości śródreza ze ścięciem kory i szpiczastym zwężeniem części bliższej, nieregularne i hipoplastyczne kości nadgarstka, deformacje dalszych końców kości łokciowej i promieniowej w kształcie litery V, kości podchrzęstne o nieregularnym obrysie, ponadto zwężenie przestrzeni stawowych spowodowane przykurczami stawów oraz opóźniony rozwój wtórnych ośrodków kostnienia.

Inne typowe radiologiczne objawy *dysostosis multiplex* obejmują cechy dysplazji stawów biodrowych (stromy dach panewki, biodra koślawe), hipoplastyczne kości przedramienia, poszerzone i zniekształcone trzony pozostałych kości długich, torbiele kości, podobne do stwierdzanych w obrębie rąk zmiany kości palców stóp i stępu (ryc. 3) [5, 9].

Patogeneza zmian w układzie kostno-stawowym w mukopolisacharydozach

Objawy stawowe w MPS są wtórne do zmian destrukcyjnych spowodowanych akumulacją GAG w chrząstce wzrostowej i stawowej, błonie maziowej, kościach i okołostawowych tkankach miękkich [2]. Głównym miejscem patologicznego procesu toczącego się w układzie ruchu i prowadzącego do bólu stawów, ograniczenia ruchomości i słabego wzrostu kości jest chrząstka [12]. Gromadzenie częściowo rozłożonych GAG w późnych endosomach i lizosomach komórek tkanki łącznej jest pierwotnym patologicznym defektem, który powoduje obrzęk tych organelli, a następnie powiększenie i dysfunkcję komórki. Proces ten toczy się już w życiu płodowym. Wtórne do gromadzenia GAG patologiczne procesy także odgrywają istotną rolę w patofizjologii choroby. Wykazano, że GAG stymulują odpowiedź zapalną [12, 13].

Badania morfologiczne chrząstki wzrostowej u zwierząt z MPS uwidoczniły obecność skupisk powiększonych komórek i zaburzoną kolumnową architekturę chrząstki. Wykazano, że wprawdzie proliferacja chondrocytów jest zwiększona (prawdopodobnie, jako odpowiedź na przy-

spieszoną apoptozę), ale większość nowo wytworzonych komórek pozostaje niedojrzała i niezdolna do mineralizacji i tworzenia kości, co może być przyczyną obserwowanej osteopenii. W stawach stwierdzono także pogrubiałą chrząstkę stawową oraz hiperplastyczną błonę maziową [12, 13]. Interesujące są, szczególnie dla reumatologa, obserwowane analogie między procesami toczącymi się w chrząstce w MPS i RZS. Podobieństwo dotyczy podwyższonej sekrecji cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α), interleukina 1β (IL- 1β), RANKL (*receptor activator of nuclear factor κ -B ligand*), zwiększonego wytwarzania tlenu azotu (NO) [12, 14–16]. W chrząstce zwierząt z MPS stwierdzono zwiększoną ekspresję metaloproteinaz 2 i 9 (MMP-2, MMP-9), kluczowych enzymów biorących udział w degradacji macierzy, oraz zmniejszoną ekspresję inhibitora tkankowego dla metaloproteinaz (*tissue inhibitor of metalloproteinase-1* – TIMP-1) [12, 13]. Procesy te wtórnie prowadzą do przyspieszonej apoptozy chondrocytów oraz redukcji ilości proteoglikanów w macierzy pozakomórkowej tkanki chrzęstnej i kostnej, nadmiernej proliferacji fibroblastów błony maziowej stawów i dezorganizacji chrzęstnej płytki wzrostowej.

Nieprawidłowy metabolizm GAG obserwuje się nie tylko w MPS, lecz także w wielu chorobach autoimmunologicznych, takich jak RZS, twardzina układowa, toczeń rumieniowaty układowy [13]. Zwiększona aktywność MMP oraz zmniejszona TIMP-1 odgrywają ważną rolę w zapaleniu stawów w przebiegu chorób reumatycznych. U pacjentów chorych na RZS wykazano podwyższone poziomy GAG we krwi i płynie stawowym, a stopień destrukcji stawów korelował dodatnio z poziomem GAG w płynie stawowym. Podanie GAG zdrowym myszom indukuje zapalenie stawów, ścięgien lub skóry, dlatego sugerowano, że cząsteczki te mogą wpływać na komórki zapalne i powodować zaburzenia autoimmunologiczne [17]. Struktura GAG jest podobna do budowy lipopolisacharydów (LPS), cząsteczek odgrywających istotną rolę w patogenezie przewlekłych chorób zapalnych, w tym RZS. Wykazano, że w MPS cząsteczki GAG, tak samo jak LPS, mają zdolność pobudzania szlaku sygnałowego poprzez receptor TLR-4 (*Toll-like receptor 4*), czego skutkiem jest przede wszystkim uwalnianie cytokin prozapalnych, w tym TNF- α . Stwierdzono istotnie zwiększone stężenie TNF- α zarówno w krążeniu, jak i w tkankach stawowych zwierząt z MPS [16].

Z powyższych badań wynikają nowe propozycje zarówno diagnostyczne, jak i terapeutyczne. Jako nowe biomarkery dla oceny monitorowania postępu choroby i efektu leczenia proponowane są cytokiny prozapalne (TNF, IL-1, RANKL), MMP, TIMP-1 oraz NO. W opracowaniach pojawiają się doniesienia o próbach zastosowania inhibitorów cytokin prozapalnych w terapii zaburzeń kostno-stawowych u zwierząt z MPS. Podawanie szczurom z MPS VI od 6. mie-

siąca życia inhibitora TNF- α (infliksymabu) powodowało powrót podwyższonych przed leczeniem stężeń tej cytokiny do wartości prawidłowych, zmniejszenie aktywności procesu zapalnego i apoptozy w chrząstce stawowej, ale nie wpływało na wzrost kości i ruchliwość zwierząt. Rozpoczęcie leczenia w 1. miesiącu życia, tj. w okresie przedklinicznym, zapobiegało wzrostowi stężenia TNF- α w trakcie terapii [17]. Zastosowanie u szczurów z MPS jednoczesnej terapii enzymatycznej oraz anti-TNF- α zmniejszało natomiast aktywność cytokin prozapalnych także w chrząstce stawowej [14].

Diagnostyka

Obecnie uważa się, że podejrzenie MPS należy wysunąć u każdego pacjenta z objawami bólu oraz przykurczu w stawach, bez innych objawów zapalenia zarówno w badaniu fizykalnym, jak i w badaniach dodatkowych, u którego nie uzyskano poprawy przy próbie leczenia lekami przeciwzapalnymi. Mukopolisacharydozy należy wykluczyć także u każdego dziecka z zespołem cieśni kanału nadgarstka (ryc. 4). Algorytm diagnostyczny dla MPS przedstawiono na rycinie 4, a testy stosowane w diagnostyce MPS wymieniono w tabeli IV.

Oznaczenie stężenia glikoaminoglikanów w moczu

Przy podejrzeniu MPS pierwszym badaniem jest analiza stężenia GAG w moczu. Jeżeli jest ono zwiększone, należy skierować pacjenta do specjalisty chorób metabolicznych w celu dalszej diagnostyki, która polega na oznaczeniu aktywności enzymów w leukocytach lub fibroblastach.

Badania enzymatyczne

Badania enzymatyczne należy wykonać także u pacjentów z prawidłowym poziomem GAG w moczu lub gdy test jest niedostępny, jeżeli pacjent ma objawy wskazujące na MPS. Także pełna historia rodziny jest bardzo ważna dla rozpoznania choroby u innych jej członków [5, 18–20].

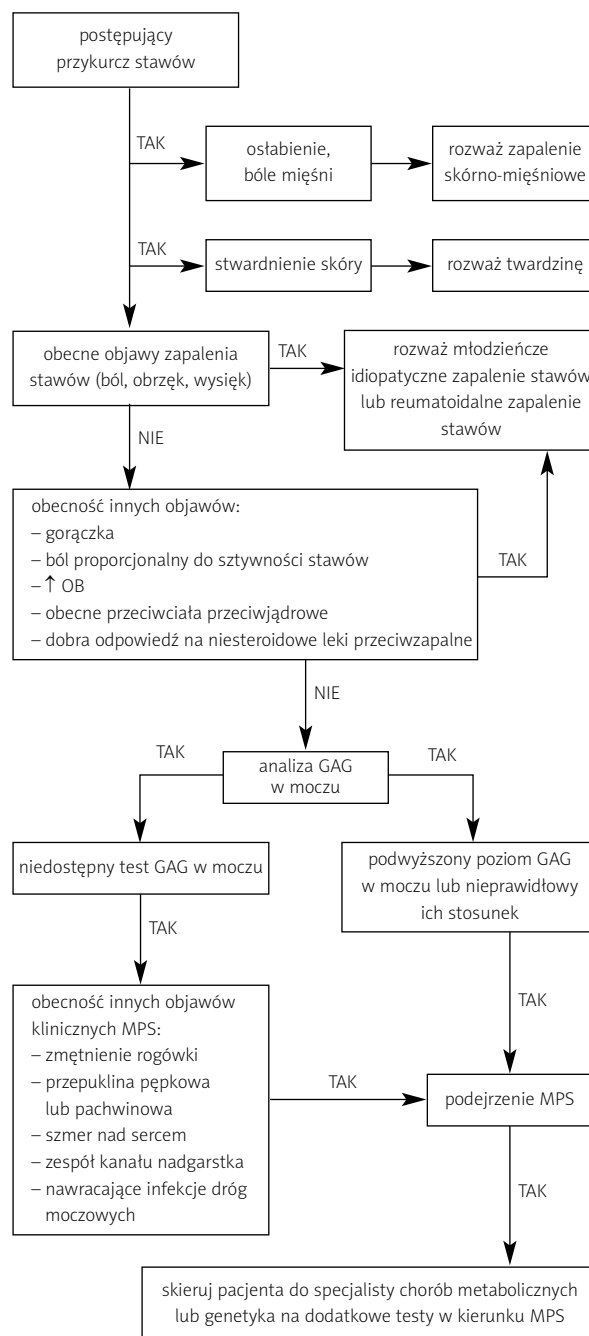
Badania molekularne

Badania molekularne pozwalają na określenie mutacji genów odpowiedzialnych za deficyt enzymów, chociaż nadal dużą trudnością jest ustalenie korelacji genotyp-fenotyp u większości pacjentów [9].

Postępowanie terapeutyczne

Mukopolisacharydozy są wieloukładowymi schorzeniami, które powinny być prowadzone przez wielospecjalistyczny zespół. Pacjenci z MPS mogą wymagać wsparcia psychologicznego oraz indywidualnej edukacji. W leczeniu zaburzeń w układzie ruchu ważnym elementem jest tera-

pia zajęciowa oraz rehabilitacja, obejmująca mobilizowanie układu nerwowego, aktywną gimnastykę poprawiającą siłę mięśniową, masaże, a także szkolenie rodziny w celu kontynuacji terapii w domu.



GAG – glikoaminoglikany, MPS – mukopolisacharydoza

Ryc. 4. Algorytm diagnostyczny dla MPS (adaptowany za Cimaz *et al.*, 2009).

Fig. 4. Diagnostic algorithm for MPS (adopted by Cimaz *et al.*, 2009).

Tabela IV. Testy laboratoryjne stosowane w diagnostyce mukopolisacharydoz
Table IV. Laboratory tests for mucopolysaccharidoses diagnosis

Testy glikoaminoglikanów w moczu	Rodzaj materiału
badanie ilościowe GAG pomiar poziomu GAG w moczu (znormalizowany do stężenia kreatyniny w moczu)	pierwsza poranna próbka moczu (preferowana) lub inne próbki moczu
test jakościowy GAG identyfikuje typ GAG obecny w moczu (siarczan dermatanu, siarczan heparanu, siarczan keratyny)	pierwsza poranna próbka moczu (preferowana) lub inne próbki moczu
Oznaczanie aktywności enzymów	
leukocyty	pełna krew heparynizowana pełna krew z EDTA
fibroblasty	punktowa biopsja skóry
suche plamy krwi	krew pełna heparynizowana pełna krew nakroplona na bibułkę filtracyjną

Leczenie enzymatyczne

Podstawą terapii w MPS jest leczenie enzymatyczne (enzymatyczna terapia zastępcza; *enzyme replacement therapy* – ERT), które jest obecnie dostępne dla trzech typów MPS: I (laronidaza), II (idursulfaza) i VI (galsulfaza) [21].

Jak w przypadku każdej postępującej choroby metabolicznej, wczesne rozpoczęcie leczenia, które jest skierowane na podstawowe procesy patofizjologiczne, daje lepsze rezultaty i może zapobiec rozwojowi nieodwracalnych zmian chorobowych, a przynajmniej go opóźnić [5].

Skuteczność terapii w dużej mierze zależy od biodostępności podanego enzymu, który jest z łatwością dostarczany do narządów z obecnym układem fagocytarnym (np. wątroby lub śledziony), ale w mniejszym stopniu do innych narządów. Obecnie nie ma dowodów na bezpośrednie działanie terapii enzymatycznej na chrząstkę i kości u pacjentów z MPS. Obserwowany pozytywny wpływ takiego leczenia na poprawę jakości życia, mobilność i ruchomość stawów wydaje się wynikać ze zmian w tkankach miękkich (np. w ścięgnach). Tkanka chrzęstna oraz kostna są niestety słabo dostępne działaniu enzymów z powodu uboższego unaczynienia oraz osadzenia komórek docelowych (np. chondrocytów) w macierzy, co utrudnia dostęp leku [14]. Udowodniono natomiast, że zastosowanie terapii enzymatycznej u zwierząt z MPS redukuje stężenie cytokin prozapalnych (TNF- α oraz RANKL) w surowicy. To wtórne działanie podawanych enzymów (prawdopodobnie poprzez zmniejszenie ilości GAG indukujących zapalenie) może mieć przeciwwapalny wpływ na pozostałe narządy, także niedostępne ich bezpośredniemu działaniu (np. na chrząstkę) [14].

Testy kliniczne u pacjentów z łagodną postacią MPS I leczonych laronidazą wykazały polepszenie wydolności oddechowej, zmniejszenie objawów hepatomegalii, zwiększenie wydolności podczas chodu, zwiększenie ruchomości stawów oraz poprawę jakości życia [22, 23]. Nie wykazano wpływu terapii laronidazą na rozwój fizyczny dzieci z MPS I [24].

U pacjentów z MPS VI, u których rozpoczęto podawanie galsulfazy w okresie objawowym choroby, obserwowano poprawę w testach klinicznych: wydolności podczas chodu i wchodzenia po schodach, ponadto poprawę tempa wzrastania, poprawę funkcji układu oddechowego oraz pozytywny wpływ na dojrzewanie płciowe. Niestety terapia ma niewielki wpływ na powstałe przed rozpoczęciem leczenia uszkodzenia szkieletu [9, 15, 25–28]. Pojedyncze obserwacje dzieci leczonych od okresu niemowlęcego wykazują natomiast brak uszkodzeń szkieletu oraz prawidłową ruchomość stawów w porównaniu ze starszym rodzeństwem, u którego w późniejszym wieku rozpoznano chorobę i rozpoczęto leczenie [9].

W badaniach na zwierzętach podejmowane są próby zahamowania postępu choroby stawów przy zastosowaniu terapii enzymem podawanym dostawowo w kombinacji z terapią dożylną, ale dotychczas bez istotnych efektów [29].

Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych

Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych (*hematopoietic stem cell transplantation* – HSCT) jest zalecana u pacjentów z ciężką postacią MPS I przed 2. rokiem życia, nie zaleca się jej natomiast u pacjentów

z postacią łagodną MPS I z uwagi na zbyt wysoki stosunek ryzyka do korzyści z zabiegu (śmiertelność ok. 10–15%). Transplantację krwiotwórczych komórek macierzystych wykorzystuje się znacznie rzadziej w innych postaciach MPS i tylko w przypadku poważnie dotkniętych nią pacjentów [5, 18].

Znaczenie wczesnego rozpoznania i zastosowania leczenia enzymatycznego

Prawidłowa diagnoza w MPS pomaga zapewnić wczesne i właściwe rozpoczęcie leczenia.

Nieprawidłowe i późne rozpoznanie choroby naraża pacjenta na niepotrzebne procedury diagnostyczne oraz na niepożądane działania nieskutecznej terapii.

Wczesne rozpoznanie pozwala na skierowanie pacjenta do odpowiednich specjalistów, rozpoczęcie właściwej rehabilitacji, a w MPS I, II i VI zastosowanie leczenia enzymatycznego. Wczesne rozpoczęcie leczenia, które skierowane jest na podstawowe procesy patofizjologiczne, daje lepsze rezultaty i może opóźnić rozwój nieodwracalnych zmian chorobowych lub zapobiec temu zjawisku.

Podsumowanie

1. Mukopolisacharydozy to grupa lizosomalnych chorób spichrzeniowych, u podłoża których leży deficyt aktywności jednego z enzymów uczestniczących w katabolizmie GAG.
2. Pacjenci z MPS już w 1. dekadzie życia zgłaszają objawy w obrębie układu kostno-stawowego i często z tego powodu są kierowani do reumatologa.
3. Mukopolisacharydozy powinny być uwzględnione w diagnostyce różnicowej chorób reumatycznych.
4. Podstawą terapii jest leczenie enzymatyczne, dostępne obecnie dla trzech typów MPS: I (laronidaza), II (idur-sulfaza) i VI (galsulfaza).
5. Wczesne rozpoznanie, szczególnie trudne w łagodnych postaciach MPS, ma istotne znaczenie dla rezultatów leczenia, a tym samym dla jakości życia pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: The metabolic and molecular basis of inherited disease. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. (eds.). McGraw-Hill, New York 2001: 3421-3452.
2. Cimaz R, Vijay S, Haase C, et al. Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: a series of 13 patients with Scheie syndrome. *Clin Exp Rheum* 2006; 24: 196-202.
3. Vieira T, Schwartz I, Muñoz V, et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 1741-1747.

4. Manger B. Rheumatological manifestation are key in the early diagnosis of mucopolysaccharidosis type I. *European Musculoskeletal Review* 2008; 1-6.
5. Cimaz R, Coppa GV, Koné-Paut I, et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatric Rheumatology* 2009; 7: 18.
6. Jurecka A, Opoka-Winiarska V, Szczepański J i wsp. Kostno-stawowa manifestacja mukopolisacharydozy typu VI (choroby Maroteaux-Lamy'ego). *Reumatologia* 2011; 49: 288-293.
7. Harmut M, Mengel E. Lysosomal storage diseases as differentia diagnoses to rheumatic disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 76-81.
8. Hendriksz C. Improved diagnostic procedures in attenuated mucopolysaccharidosis. *Br J Hosp Med* 2011; 72: 91-95.
9. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 5.
10. Cardoso-Santos A, Azevedo ACMM, Fagones S, et al. Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84: 130-135.
11. Hite S, Peters C, Krivit W. Correction of odontoid dysplasia following bone-marrow transplantation and engraftment (in Hurler syndrome MPS 1H). *Pediatr Radiol* 2000; 30: 464-470.
12. Simonaro CM, D'Angelo M. Joint and bone disease in mucopolysaccharidoses VI and VII: identification of new therapeutic targets and biomarkers using animal models. *Pediatr Res* 2005; 57: 701-707.
13. Simonaro CM, D'Angelo M. Mechanism of glycosaminoglycan-mediated Bone and joint disease. *Am J Pathol* 2008; 172: 112-122.
14. Eliyahu E, Wolfson T, Ge Y, et al. Anti-TNF-alpha therapy enhances the effects of enzyme replacement therapy in rats with mucopolysaccharidosis type VI. *PLoS One* 2011; 6: e22447.
15. Simonaro CM, Haskins ME. Articular chondrocytes from animals with dermatan sulfate storage disease undergo a high rate of apoptosis and release nitric oxide and inflammatory cytokines: a possible mechanism underlying degenerative joint disease in mucopolysaccharidoses. *Lab Invest* 2001; 81: 1319-1328.
16. Simonaro CM, Ge Y, Eliyahu E. Involvement of the Toll-like receptor 4 pathway and use of TNF-alpha antagonists for treatment of the mucopolysaccharidoses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 222-227.
17. Wang JY, Roehrl MH. Glicosaminoglycans are a potential causa of rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 14362-14367.
18. Hendriksz C. Improved diagnostic procedures in attenuated mucopolysaccharidosis. *Br J Hosp Med (Lond)* 2011; 72: 91-95.
19. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007; 120: 405-418.
20. Swiedler SJ, Beck M, Bajbouj M, et al. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Am J Med Genet A* 2005; 134: 144-150.
21. Prusek K, Kucharz EJ. Enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu mukopolisacharydoz. *Reumatologia* 2011; 49: 122-125.
22. Tylki-Szymańska A, Marucha J, Jurecka A, et al. Efficacy of recombinant human α -L-iduronidase (laronidase) on restricted range

- of motion of upper extremities in mucopolysaccharidosis type I patients. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 151-157.
23. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009; 123: 229-240.
 24. Tylki-Szymanska A, Rozdzynska A, Jurecka A. Anthropometric data of 14 patients with mucopolysaccharidosis I: Retrospective analysis and efficacy of recombinant human α -L-iduronidase (laronidase). *Mol Genet Metab* 2010; 99: 10-17.
 25. Harmatz P, Whitley CB, Waber L, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr* 2004; 144: 574-580.
 26. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome) results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics* 2005; 115e681-689.
 27. Harmatz P, Gugliani P, Schwartz I, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr* 2006; 148: 533-539.
 28. Harmatz P. Entering a new treatment age for mucopolysaccharidosis VI disease: a search for better markers of disease progression and response to treatment. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84: 103-106.
 29. Auclair D, Hopwood JJ, Lemontt JF. Long-term intra-articular administration of recombinant human N-acetylgalactosamine-4-sulfatase in feline mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab* 2007; 91: 352-361.