

Kostno-stawowa manifestacja mukopolisacharydozy typu VI (choroby Maroteaux-Lamy'ego)

Osteo-articular manifestation of mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome)

Agnieszka Jurecka^{1,2}, Violetta Opoka-Winiarska³, Jacek Szczepański⁴, Agnieszka Róźdżyńska⁵, Jolanta Marucha¹, Anna Tylki-Szymańska¹

¹Klinika Chorób Metabolicznych Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

²Katedra Biologii Molekularnej Uniwersytetu Gdańskiego

³Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁴Oddział Kliniczny Nefrologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego im. Ludwika Rydygiera w Toruniu

⁵Pracownia Antropologii, Klinika Pediatrii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Słowa kluczowe: mukopolisacharydoza typu VI, choroba Maroteaux-Lamy'ego, sztywność stawów, postępujące ograniczenie ruchomości stawów, *dysostosis multiplex*.

Key words: mucopolysaccharidosis type VI, Maroteaux-Lamy syndrome, joint stiffness, progressive limitation of joint mobility, *dysostosis multiplex*.

Streszczenie

Autorzy przedstawiają przypadek 38-letniej kobiety, u której pierwszymi objawami choroby były: zmniejszenie tolerancji wysiłku, narastające ograniczenie ruchomości stawów barkowych, łokciowych i biodrowych oraz bóle kostne kończyn górnych i dolnych. W wieku 37 lat u chorej pojawiły się dość gwałtownie objawy ze strony układu krążenia (wybitne zmniejszenie wydolności wysiłkowej, duszność, ogólne osłabienie). Charakterystyczny obraz echokardiograficzny oraz obraz radiologiczny kośćca (*dysostosis multiplex*) świadczyły o mukopolisacharydozie. Mukopolisacharydozę typu VI (MPS VI) rozpoznano na podstawie stwierdzenia w moczu siarczanu dermatanu w elektroforezie mukopolisacharydów oraz oznaczenia aktywności arylosulfatazy B (ARSB) w leukocytach, które wykazało jej znaczny niedobór. Opisana pacjentka prezentuje fenotyp MPS VI ze zmianami kostno-stawowymi i kardiologicznymi (tab. I, II, ryc. 1, 2).

Summary

Authors present a case of 38-year-old woman, of whom the first symptoms of the disease were poor exercise tolerance, increasing limitation of motion in the shoulder, elbow and hip joints and bone pain. At the age of 37, the patient presented rapid cardiac symptoms (significantly decreased physical activity tolerance, dyspnea, generalized fatigue). A typical result of heart ultrasound examination together with radiologic features (*dysostosis multiplex*) suggested mucopolysaccharidosis. Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI) was confirmed by a screening test which revealed the presence of dermatan sulphate and enzyme assay with significantly decreased activity of arylsulfatase B (ARSB). The patient represents relatively attenuated MPS VI with osteo-articular and cardiac changes (Table I, II, Figure 1, 2).

Adres do korespondencji:

dr n. med. Agnieszka Jurecka, Klinika Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, tel. +48 22 815 75 84, faks +48 22 815 74 89, e-mail: ajurecka@gmail.com

Praca wpłynęła: 7.04.2011 r.

Wstęp

Mukopolisacharydoza typu VI (MPS VI, zespół Maroteaux-Lamy'ego, OMIM 253200) jest chorobą postępującą, wielonarządową, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Deficytowym enzymem jest 4-sulfataza N-acetylogalaktozaminy (arylosulfataza B, ARSB, EC 3.1.6.12), która uczestniczy w katabolizmie siarczanu dermatanu i siarczanu chondroityny [1]. Chorobę po raz pierwszy opisali francuscy lekarze Maroteaux i Lamy w 1963 r. [2].

Obraz kliniczny charakteryzuje znaczne zróżnicowanie nasilenia objawów, pacjenci często różnią się między sobą zarówno pod względem fenotypu, jak i dynamiki postępu choroby [1, 3–7]. Dla osób z szybciej postępującą, ciężką postacią choroby charakterystyczne są: bardzo niski wzrost, gargoidalne rysy twarzy, deformacje kośćca, radiologicznie określane jako *dysostosis multiplex*, uszkodzenie układu sercowo-naczyniowego, przykurcze w stawach, powiększenie wątroby, zmętnienie rogówki oraz niedosłuch [1, 3–5]. U niektórych pacjentów narastanie objawów może przebiegać powoli. W postaciach wolniej postępujących najczęściej nie obserwuje się znacznych zniekształceń kośćca, niskorosłości czy gargoidalnych rysów twarzy. Choroba Maroteaux-Lamy'ego została rozpoznana u ok. 1100 pacjentów na świecie, w tym u siedmiu w Polsce [3–7]. Autorzy przedstawiają przypadek 38-letniej kobiety z MPS VI.

Opis przypadku

Wywiad

Kobieta, obecnie 38-letnia, urodzona z ciąży drugiej, niepowikłanej. Okres niemowlęcy i szkolny przebiegał

bez zauważalnych objawów chorobowych. Analizując wiek dziecięcy, pacjentka podawała, że zawsze miała słabszą tolerancję wysiłku i narastające ograniczenie ruchomości w stawach barkowych i łokciowych. W wieku 21 lat urodziła dziecko. Kobieta stopniowo zauważała pogarszanie się swojego stanu zdrowia. Miała bóle kostne oraz ograniczenie ruchomości w stawach kończyn górnych i dolnych (zwłaszcza w stawach skokowych, kolanowych i ramiennych). W wieku 37 lat pojawiły się dość gwałtownie objawy ze strony układu krążenia w postaci narastającego zmniejszenia wydolności wysiłkowej, duszności i uogólnionego osłabienia. Obecnie pacjentka ma trudności z samodzielnym poruszaniem się (chodzi przy balkoniku), ma duszność oraz sztywność stawów, zwłaszcza barkowych i biodrowych.

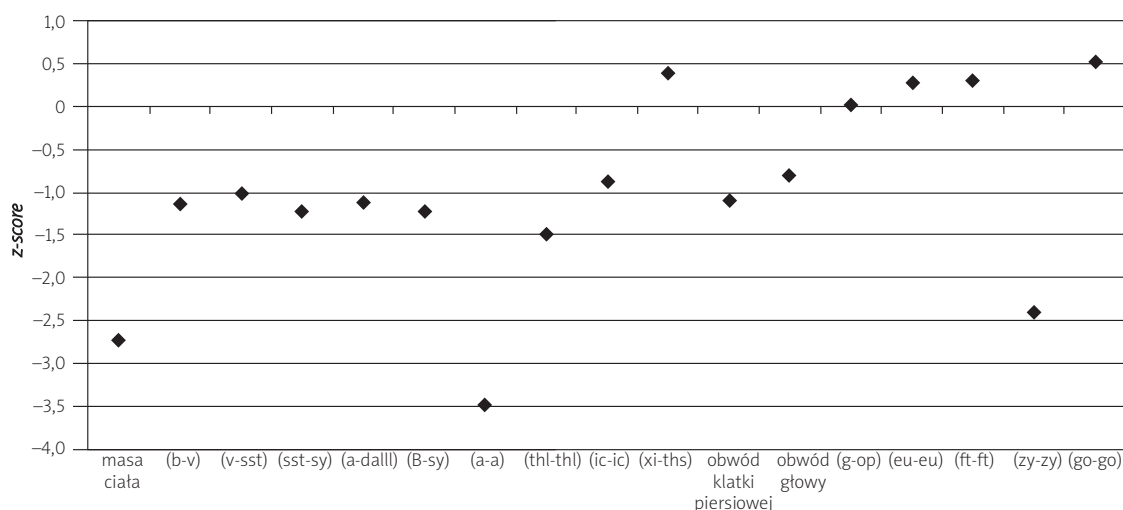
Badanie przedmiotowe

Badanie antropometryczne

U pacjentki wykonano pomiary antropometryczne zgodnie z obowiązującą techniką pomiarową. Wartości pomiarów zostały zestandaryzowane, jako grupa odniesienia posłużyły normy warszawskie i poznańskie [8, 9], uzyskane wartości *Z-score* przedstawiono na rycinie 1. Pacjentka ma znaczny niedobór masy ciała przy przeciętnym wzroście (158,5 cm, 10.–25. centyl, 38,42 kg, < 3. centyla, BMI 15,3).

Ocena układu ruchu

Ruchomość stawów (gibkość) kończyn górnych i dolnych oceniano przy użyciu goniometru, stosując (z dokład-



b-v – wysokość ciała, *v-sst* – długość głowy z szyją, *sst-sy* – długość tułowia, *a-dalll* – długość kończyn górnych, *B-sy* – długość kończyn dolnych, *a-a* – szerokość ramion, *thl-thl* – szerokość klatki piersiowej, *ic-ic* – szerokość bioder, *xi-ths* – głębokość klatki piersiowej, *g-op* – długość głowy, *eu-eu* – szerokość głowy, *ft-ft* – najmniejsza szerokość czola, *zy-zy* – największa szerokość twarzy, *go-go* – szerokość dolnej części twarzy

Ryc. 1. Wartości *Z-score* dla mierzonych cech antropometrycznych.

Fig. 1. *Z-score* values of measured anthropometric features.

nością do 5°) do pomiaru i zapisu metodę SFTR (*sagittal, frontal, transverse rotation*) [10]. Normy wybranych zakresów ruchów stawów obręczy barkowej i kończyny górnej oraz obręczy miednicznej i kończyny dolnej pochodzą z badań polskich z lat 1975–1985 [11].

U pacjentki w wieku 38 lat obserwowano znacznego stopnia ograniczenia ruchomości obręczy barkowej. Czynne zgięcie ograniczone było o 75° w stosunku do normy, a odwiedzenie aż o 125° w stosunku do normy. Ponadto w badaniu fizykalnym stwierdzono tkliwość oraz ograniczenie ruchomości stawów skokowych, kolanowych, ramiennych, łokciowych, nadgarstkowych oraz okolicy lędźwiowej kręgosłupa (tab. I). Odnotowano zaniki mięśni kończyn górnych i dolnych.

Ocena układu krążenia

Przewlekła niewydolność krążenia – III/IV klasa wg NYHA.

Badania dodatkowe

Wielokrotnie powtarzane badania krwi, w tym morfologia, badania biochemiczne, wykładniki stanu zapalnego oraz wykładniki immunologiczne, nie wykazywały istotnych odchyśleń od normy.

Badanie echokardiograficzne wykazało dysfunkcję zastawki mitralnej – wypadanie płatków zastawki mitral-

nej z niedomykalnością 4. stopnia oraz pogrubienie przegrody międzykomorowej.

W badaniu radiologicznym układu kostno-stawowego stwierdzono prawostronne skrzywienie dolnego odcinka kręgosłupa piersiowego z wielopoziomowym spłaszczeniem trzonów kręgowych piersiowych, z nierównym zarysem płytek granicznych trzonów oraz przestrzemiami międzykręgowymi o nierównej szerokości z odcinkowymi przewężeniami. W RTG stawów barkowych wykazano obustronne symetryczne spłaszczenie głowy kości ramiennych. Obraz odpowiada *dysostosis multiplex*.

Badanie przedniego odcinka oka wykazało dyskretne zmętnienie rogówki.

Obraz kliniczny wraz z charakterystycznym obrazem radiologicznym wskazującym na cechy *dysostosis multiplex* kośćca oraz obrazem echokardiograficznym nasunął podejrzenie mukopolisacharydozy (tab. II). Badanie enzymatyczne aktywności ARSB potwierdziło chorobę Maroteaux-Lamy'ego (MPS VI). Fenotyp stwierdzony u pacjentki jest mało charakterystyczny dla MPS VI (ryc. 2).

Dyskusja

Choroba Maroteaux-Lamy'ego jest chorobą rzadką o dość zróżnicowanym fenotypie – od postaci ciężkich do łagodnych [3–7]. W postaciach wolniej postępujących naj-

Tabela I. Czynne zakresy ruchów w wybranych stawach obręczy i części wolnej kończyny górnej u pacjentki z MPS VI w 38. roku życia

Table I. Active range of motion of some upper extremities joints in the patient with MPS VI at the age of 38 years

Ruch	Norma dla ruchu czynnego	Strona	Zakres ruchu	Różnica P/L
Wzp	175°	P	100°	0/0
		L	100°	
Wzb	175°	P	50°	0/0
		L	50°	
Z (staw łokciowy)	150°	P	150°	0/0
		L	150°	
W (staw łokciowy)	0°	P	20°	0/0
		L	20°	
Z (staw nadgarstkowy)	80°	P	60°	0/0
		L	60°	
W (staw nadgarstkowy)	70°	P	50°	0/0
		L	50°	

Wzp – wznos kończyny górnej poprzez zgięcie, Wzb – wznos kończyny górnej bokiem (poprzez odwiedzenie)

Tabela II. Charakterystyka kliniczna pacjentki z MPS VI**Table II.** Clinical characteristics of the patient with MPS VI

Wiek, w którym ustalono rozpoznanie	37 lat
Wiek w chwili badania	38 lat
Parametry antropologiczne	niskorosłość
Objawy okulistyczne	dyskretne zmętnienie rogówki
Objawy ze strony układu krążenia	choroba zastawkowa serca: dysfunkcja zastawki mitralnej, wypadanie płatka zastawki mitralnej z niedomykalnością 4. stopnia oraz pogrubienie przegrody międzykomorowej
Objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego	prawostronne skrzywienie dolnego odcinka kręgosłupa piersiowego z wielopoziomowym spłaszczeniem trzonów kręgowych piersiowych, z nierównym zarysem płytek granicznych trzonów, przestrzenie międzykręgowe o nierównej szerokości z odcinkowymi przewężeniami, obustronne symetryczne spłaszczenie głowy kości ramiennych sztywność wszystkich stawów przykurcze w stawach obręczy i części wolnej kończyny górnej

**Ryc. 2.** Zdjęcie rąk – strona dłoniowa i grzbietowa (37. rok życia).

Dla ciężkich (wczesnoobjawowych) postaci MPS VI charakterystyczne są przykurcze (zwłaszcza w stawach międzypaliczkowych i nadgarstkowych) oraz często zespół cieśni nadgarstka. U opisaney pacjentki nie ma tych objawów, a ręce są szczupłe.

Fig. 2. Photo of the patient's hands – anterior and posterior side (37 years of age).

In patients with severe phenotypes of MPS VI, joint contractures (especially of interphalangeal and wrist joints) and carpal tunnel syndrome are typical. In the described case, these symptoms are absent and the patient's hands are slim.

częściej nie obserwuje się znacznych zniekształceń kości, niskorosłości czy gargoidalnych rysów twarzy. Stopień zajęcia poszczególnych układów i narządów może być różny, jednak objawy sercowe są ważną przyczyną zachorowalności oraz śmiertelności w MPS VI [12–14].

Postępujące uszkodzenie serca jest spowodowane odkładaniem się siarczanu dermatanu w sercu, w ścianach naczyń krwionośnych oraz wtórnie chorobą płuc i przewlekłym niedotlenieniem mięśnia sercowego [13]. Uszkodzenie zastawek serca z ich stenozą lub niedomykalnością prowadzi do ich niewydolności i jest głównym zaburzeniem kardiologicznym w MPS VI. Zmiany patologiczne najczęściej obejmują zastawki mitralną oraz aortalną, aczkolwiek mogą dotyczyć wszystkich zastawek [12, 13]. Nasilenie zmian zwiększa się z wiekiem [13]. Ciężka postać MPS VI może przejawiać się także niewydolnością serca już w okresie niemowlęcym [14]. U opisanej pacjentki stwierdzono względnie łagodny fenotyp MPS VI ze zmianami kostno-stawowymi i kardiologicznymi.

Obserwowane cechy szkieletowe, takie jak niskorosłość, skrócenie kończyn górnych i dolnych, wąskie ramiona oraz duże wymiary głowy, to najczęściej opisywane cechy fenotypu MPS [1, 15].

Objawy stawowe są powszechne w przypadkach łagodnych typów MPS i niejednokrotnie stanowią pierwszy objaw, z powodu którego osoba chora trafia do lekarza [16].

Dyskretnie ograniczenie ruchomości stawów barkowych i łokciowych było stwierdzane u opisywanej pacjentki już w wieku szkolnym. W MPS nieprawidłowo przebiega elastogeneza, ponadto glikozaminoglikany gromadzone są w ścięgnach, więzadłach i innych elementach stawów, stopniowo ograniczając ich funkcję [17]. Głównym miejscem patologicznego procesu, który prowadzi do zaburzenia kościotworzenia, jest chrząstka stawowa. Pierwotne zaburzenia degradacji glikozaminoglikanów wywołują wiele bardzo poważnych wtórnych zmian biochemicznych i zapalnych w organizmach pacjentów. Patomechanizm mukopolisacharydoz jest procesem dużo bardziej złożonym, niż mogłoby się wydawać w przypadku chorób spowodowanych mutacjami pojedynczych genów.

Procesy te prowadzą do bolesności stawów, zmniejszenia ich ruchomości, osłabienia wzrostu kości, deformacji kostnych i stawowych, zmian zwyrodnieniowych stawów, zespołu cieśni kanału nadgarstka i innych zaburzeń [16, 18].

Pierwsze objawy choroby opisywane u pacjentki, tj. dolegliwości bólowe, ograniczenie ruchomości stawów i ogólne osłabienie, obserwowane są także jako początkowe objawy innych chorób, przede wszystkim układowych zapalnych chorób tkanki łącznej (młodzię-

czego idiopatycznego zapalenia stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia skórno-mięśniowego lub wielomięśniowego, twardziny układowej, tocznia rumieniowatego układowego i innych) [19].

W różnicowaniu należy brać pod uwagę, że w MPS nie występują inne objawy zapalenia stawów, takie jak ucieplenie, obrzęk i wysięk, a podstawowym objawem są narastające ograniczenie ruchomości i ból stawów. Ponadto badania wykonywane u osób chorych na MPS nie wykazują wykładników zapalenia ani zaburzeń immunologicznych. W badaniach obrazowych obserwuje się charakterystyczne nieprawidłowości, określane wspólnym terminem *dysostosis multiplex*, który obejmuje: nieregularne i hipoplastyczne kości nadgarstka i kości stępu, dysplazję stawów biodrowych, nieprawidłowo rozwinięte trzony kręgow kręgosłupa, „wiostowate” żebra oraz hipoplastyczne kości przedramienia [20].

U opisywanej pacjentki charakterystyczny obraz radiologiczny układu kostnego oraz wynik badania echokardiograficznego wraz z obrazem klinicznym, brakiem wykładników zapalenia oraz odchyłań w badaniach immunologicznych uzasadniały podejrzenie MPS. Rozpoznanie ustalono na podstawie wyniku badania enzymatycznego aktywności ARSB.

Dla osób z postępującymi chorobami układu ruchu bardzo istotne jest, aby w diagnostyce różnicowej uwzględnić MPS. Badanie polegające na ocenie wydalania glikozaminoglikanów w moczu jest łatwo dostępne i niekosztowne. Wczesne i prawidłowe rozpoznanie z jednej strony pozwoli uchronić pacjenta przed potencjalnie szkodliwą i nieskuteczną terapią lekami stosowanymi w chorobach reumatycznych, z drugiej strony wcześniej wprowadzone specyficzne leczenie zastępcze enzymem (rekombinowana forma arylosulfatazy B – galsulfaza, Naglazyme®, BioMarin, Novato, CA, USA) pozwoli zahamować lub spowolnić postęp zmian narządowych [20].

Piśmiennictwo

1. Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al. (eds.). The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease; www.ommbid.com.
2. Maroteaux P, Leveque B, Marie J, Lamy M. A new dysostosis with urinary elimination of chondroitin sulfate B. *Presse Med* 1963; 71: 1849-1852.
3. Jurecka A, Rózdżyńska A, Marucha J i wsp. Choroba Maroteaux-Lamy'ego (mukopolisacharydoza typu VI): obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie. *Pediatr Pol* 2010; 85: 305-310.
4. Jurecka A, Rózdżyńska A, Marucha J i wsp. Polscy pacjenci z chorobą Maroteaux-Lamy'ego (mukopolisacharydozą typu VI). *Pediatr Pol* 2010; 85: 311-319.
5. Jurecka A, Marucha J, Rózdżyńska A i wsp. Przypadek mukopolisacharydozy typu VI (choroby Maroteaux-Lamy'ego) – charakterystyka kliniczna. *Pediatr Pol* 2010; 85: 399-406.

6. Jurecka A, Rózdżyńska A, Marucha J i wsp. Mukopolisacharydoza typu VI (choroba Maroteaux-Lamy'ego) – opis przypadku. *Nowa Pediatría* 2010; 2: 67-72.
7. Jurecka A, Rózdżyńska A, Marucha J i wsp. Mukopolisacharydoza typu VI (choroba Maroteaux-Lamy'ego) – opis przypadku. *Pediatr Med Rodz* 2010; 6: 151-155.
8. Cieślík J, Kaczmarek M, Kaliszewska-Drozdowska MD. Dziecko poznańskie'90. Wzrastanie, dojrzewanie, normy i metody rozwoju. Wydawnictwo Naukowe Bogucki, Poznań 1994.
9. Palczewska I, Niedźwiedzka Z. Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży warszawskiej. *Medycyna Wieku Rozwojowego* 2001; 2 Supl. 1: 17-23.
10. Gerhardt JJ. Clinical measurements of joint motion and position in the neutral-zero method and SFTR recording: basic principles. *Int Rehabil Med* 1983; 5: 161-164.
11. Zembaty A. Kinezyterapia. Tom 1. Wydawnictwo Kasper, Kraków 2002; 62-73, 239-243.
12. Tan CT, Schaff HV, Miller FA Jr, et al. Valvular heart disease in four patients with Maroteaux-Lamy syndrome. *Circulation* 1992; 85: 188-195.
13. Wippermann CF, Beck M, Schranz D, et al. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with with mucopolysaccharidoses. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 98-101.
14. Miller G, Partridge A. Mucopolysaccharidosis type VI presenting in infancy with endocardial fibroelastosis and heart failure. *Pediatr Cardiol* 1983; 4: 61-62.
15. Tylki-Szymanska A, Rozdzyńska A, Jurecka A, et al. Anthropometric data of 14 patients with mucopolysaccharidosis I: retrospective analysis and efficacy of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Mol Genet Metab* 2010; 99: 10-17.
16. Cimaz R, Coppa GV, Koné-Paut I, et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2009; 7: 18.
17. Simonaro CM, D'Angelo M, He X, et al. Mechanism of glycosaminoglycan-mediated bone and joint disease: implications for the mucopolysaccharidoses and other connective tissue diseases. *Am J Pathol* 2008; 172: 112-122.
18. Simonaro CM, Haskins ME, Schuchman EH. Articular chondrocytes from animals with a 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 the mucopolysaccharidoses. *Lab Invest* 2001; 81: 1319-1328.
19. Valayannopoulos V, Nicely H, Harnatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 5.
20. Michels H, Mengel E. Lysosomal storage diseases as differential diagnoses to rheumatic disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 76-81.