

Postępowanie rehabilitacyjne w alkaptonurii. Opis przypadku rodzinnego występowania choroby

Rehabilitation in alkaptonuria. Case report of familiar alkaptonuria

Jolanta Jaworek¹, Tomasz Adamczyk², Zbigniew Żuber³, Ewa Klimek-Piskorz²

¹Zakład Fizjologii Medycznej, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

²Zakład Rehabilitacji w Reumatologii i Geriatrii, Akademia Wychowania Fizycznego im. B. Czecha w Krakowie

³Szpital Dziecięcy im. św. Ludwika w Krakowie

Słowa kluczowe: alkaptonuria, ochronoza, kwas homogentyzynowy, rehabilitacja.

Key words: alkaptonuria, ochronosis, homogentisic acid, rehabilitation.

Streszczenie

Alkaptonuria (ochronoza) należy do grupy bardzo rzadkich chorób metabolicznych dziedziczonych w sposób autosomalny recesywny. Przyczyną tej choroby jest mutacja genu 3q2, która prowadzi do spadku produkcji enzymu oksydazy kwasu homogentyzynowego (HGO). W tkankach odkładają się złogi kwasu homogentyzynowego (HGA), powodujące ochrowe zabarwienie, najczęściej obserwowane na skórze twarzy, w okolicy dołów pachowych, na małżowinach usznych, na twardówce oka, a także w narządach wewnętrznych; w ścianach dużych naczyń krwionośnych, we wsierdziu, zastawkach serca, oskrzelach, płucach i chrząstkach stawowych. W niniejszej pracy przedstawiono obraz kliniczny i postępowanie usprawniające u dwojga rodzeństwa – chorych na alkaptonurię – 56-letniej kobiety i 59-letniego mężczyzny.

Wstęp

Alkaptonuria to choroba należąca do grupy rzadko występujących wad metabolicznych, spowodowana niedoborem enzymu oksydazy kwasu homogentyzynowego (HGO), produkowanego w wątrobie i nerkach. Aktywność enzymu HGO w wątrobie u chorych na alkaptonurię zmniejsza się ok. 5 tys. razy. Odkryto, że przyczyną niedoboru enzymu jest mutacja genu zlokalizowanego na chromosomie 3q2 (znanych jest ok. 80 rodzajów mutacji tego genu) [1–7]. Jeden przypadek choroby zdarza się raz na 250 tys. do miliona osób

Summary

Alkaptonuria (ochronosis) is a rare metabolic disorder inherited as autosomal recessive error of metabolism. It is due to the mutation of 3q2 gene, leading to the deficiency of enzyme homogentisic acid oxidase (HGO). The excess of homogentisic acid accumulates in the body fluids and tissues producing bluish-black pigmentation of the skin, cartilage, and sclera as well as of the internal organs such as; blood vessels, endocardium, bronchial cartilage. The deposition of homogentisic acid in the bone cartilage, in the intervertebral discs and in other connective tissue results in the advanced arthritic degenerative changes. This report presents the clinical picture and rehabilitation of two patients with familiar alkaptonuria; 56 years old woman and 59 years old man (sister and brother).

na świecie [1, 2, 8]. Alkaptonuria jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny [9, 10]. Schorzenie to występuje 2-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet i częściej jest spotykane u dzieci rodziców spokrewnionych ze sobą.

W alkaptonurii nadmiar kwasu homogentyzynowego (HGA) występujący w płynach ustrojowych prowadzi do gromadzenia się tej substancji w wielu tkankach: w skórze, chrząstkach, powięziach, ścianach naczyń, płucach, twardówce oka, zastawkach serca, oponie twardej oraz błonie bębenkowej [11, 12]. Zmiany skórne najczęściej ujawniają się po 30. roku życia w postaci słabo od-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Jolanta Jaworek, Zakład Fizjologii Medycznej, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, ul. Grzegórzecka 16, 31-531 Kraków, tel. +48 12 424 72 30, faks +48 12 421 15 78, e-mail: mpjawore@cyf-kr.edu.pl

Praca wpłynęła: 7.03.2008 r.

graniczonych od otoczenia żółtych, żółtobrazowych, brązowych lub szarobłękitnych plam, o różnej wielkości i lokalizacji. Bardzo często pojawiają się ciemnobrązowe lub szarobłękitne zabarwienia małżowin usznych oraz ciemne, a nawet czarne zabarwienie woskowiny, które w okresie dzieciństwa jest często jedynym objawem choroby. Na twarzy w okolicy łuku jarzmowego skóra przyjmuje brązowe lub ciemne zabarwienie. Podobne zabarwienie skóry można znaleźć na palcach po stronie dłoniowej, na kłębie kciuka, a także na podszewkach stóp. Wydzielanie przez gruczoły potowe i łojowe kwasu homogentyzynowego prowadzi do wystąpienia szaroniebieskich przebarwień skóry w obrębie klatki piersiowej i twarzy, a także niebieskawego zabarwienia płytek paznokciowych. Na skórze pod pachami, w okolicy odbytu i narządów płciowych można zaobserwować brunatnooliwkowe zabarwienie. W wielu publikacjach dotyczących alkaptonurii spotykane są opisy przebarwień skóry nad ścięgna-
mi, najczęściej w okolicy nadgarstków [13–15]. W obrębie kręgosłupa HGA można odnaleźć w pierścieniu włóknistym i jądrze galaretowatym. W obrazie radiologicznym kręgosłupa pojawiają się wtedy charakterystyczne objawy: zwapnienia podchrzęstne, zwężenie przestrzeni międzykręgowych spowodowane degeneracją jąder miazdżystych („dyski próżniowe”). Takie zmiany prowadzą do „stopienia” trzonów kręgowych oraz zniesienia fizjologicznych krzywizn kręgosłupa. Konsekwencją obniżania krążków międzykręgowych jest zmniejszenie wzrostu, pogłębienie kifozy piersiowej, z równoczesnym spłycceniem lordozy lędźwiowej [13]. Pacjenci często zgłaszają uczucie sztywności i ból okolicy krzyżowo-lędźwiowej kręgosłupa. W odcinku szyjnym rzadko dochodzi do uszkodzeń. Opisywano pojedyncze zmiany o charakterze dyskopatii oraz zmiany zwyrodnieniowo-wytwórcze w stawach apofizalnych. W badaniu scyntygraficznym złogi HGA w więzadłach tworzą obraz „kocich wąsów” (*whisker sign*). W ochronozie spotyka się także zwężenia szpar stawów krzyżowo-biodrowych. Występują zwapnienia w obrębie spojenia łonowego. Ponadto można spotkać zmiany nietypowe dla tej choroby, tj. różnej grubości spondylofity, sprawiające wrażenie syndesmofitów, oraz ubytki cienia kostnego na powierzchni trzonów. Zwiększa się ryzyko złamań trzonów kręgow [16–18].

Artropatia ochronozowa daje o sobie znać o wiele później niż spondylopatia i dotyczy dużych stawów (ramiennych, biodrowych oraz kolanowych). W obrazie radiologicznym, oprócz zwężenia szpar stawowych i podchrzęstnej sklerotyzacji, można zaobserwować duże osteofity, a także niekiedy w okolicy przyczepów ścięgien zajętych stawów – cienie wapniowe. W artropatii ochronozowej wykonanie badania artroskopowego kolana w celach diagnostycznych jest bardzo utrudnione. Spowodowane jest to ciemnym płynem stawowym

oraz czarnym zabarwieniem tkanek, co stwarza złe warunki do przeprowadzenia badania [1, 10, 19, 20].

Chorzy na alkaptonurię często skarżą się na zaburzenia słuchu. Przyczyną jest odkładanie się HGA w błonie bębenkowej, co doprowadza do niedosłuchu lub głuchoty [3, 21].

W oku można zaobserwować większe lub mniejsze czarne plamy w miejscu, w którym twardówka łączy się z rogówką (*Osler's sign*). Bardzo podobne plamy można też zauważyć w miejscach przyczepów mięśni poprzecznych oka, a także na powiekach [15].

Kwas homogentyzynowy jest wydalany z moczem, dlatego u pacjentów z ochronozą może występować kamica nerkowa oraz upośledzenie czynności nerek. Kamica nerkowa występuje w postaci kamieni ochronotycznych, które utrudniają odpływ moczu. Ponadto u mężczyzn można zaobserwować zwapnienia w gruczole krokowym [14].

Alkaptonuria towarzyszy ludzkości do zarania dziejów. Charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej zmiany stawowe stwierdzono, badając szczątki mumii egipskiej z ok. 1500 r. p.n.e. W 1584 r. obraz zmian klinicznych występujących w alkaptonurii został opisany przez Sariboniusa oraz ponad pół wieku później w 1649 r. przez Lusitanusa. Termin *alkapton* wprowadził w 1859 r. Boedcker, który określił tak substancję odpowiedzialną za czernienie moczu chorych. Dopiero w 1866 r. Virchow opublikował opis niebarwionych wycinków chrząstek górnych dróg oddechowych, stawów obwodowych, kręgosłupa, błony wewnętrznej dużych naczyń, w których znajdowały się złogi barwnika w kolorze ochry. Badacz ten wprowadził termin ochronoza. Substancja, która była odpowiedzialna za ciemną barwę moczu, została w 1891 r. wyizolowana przez Wolkhota oraz Baumana i nazwana kwasem homogentyzynowym (HGA). Albrecht i Zdarek w 1902 r. stwierdzili, że alkaptonuria i ochronoza stanowią tę samą jednostkę chorobową. Hipotezę dotyczącą wrodzonych defektów metabolizmu przedstawił w 1909 r. Garrod, który zakładał, że alkaptonuria jest powodowana brakiem jakiegoś enzymu. Dopiero 50 lat później potwierdzono tę hipotezę. W 1915 r. Soderbergh wyodrębnił zapalenie kręgosłupa skojarzone z ochronozą – *ostitis deformans alkaptonurica*. Do 1980 r. w Polsce zarejestrowano tylko 39 przypadków tej choroby [2, 3, 14, 17, 19, 21].

W XVII w. uważano, że przyczyną tej choroby jest ognista gorączka trzewi, która „zwęglata żółć”. Sądono tak, ponieważ chorzy wydalali czarny mocz. Starano się ją leczyć różnorodnymi zabiegami. Były to zabiegi oczyszczające, zimna i wodnista dieta, kąpiele, różnorodne leki oraz upuszczanie krwi. Niestety, do tej pory nie opracowano leczenia przyczynowego alkaptonurii [3]. Podejmowane były próby stosowania diety niskobiałkowej, która powoduje zmniejszenie syntezy kwasu homogen-

tyzynowego. Jednak okazało się, że długotrwałe stosowanie diety nie przyniosło spodziewanych rezultatów. Bezpieczniej jest podawać duże dawki kwasu askorbino-owego (witaminy C), co może ograniczyć odkładanie się pigmentu ochronozowego w tkankach oraz zmniejszyć jego zawartość w moczu. Skuteczność tej terapii w dalszym ciągu jest badana [12, 15, 19]. Najnowszym odkryciem w leczeniu alkaptonurii jest preparat NTBC, czyli inhibitor dioksygenazy kwasu 4-hydroksyfenylopirogro-nowego, który blokuje syntezę kwasu homogentzyno-owego. Jest on obecnie przedmiotem badań. Zablockowa-nie syntezy HGA powoduje mniejsze odkładanie się alkaptonu w tkankach. Obecnie NTBC jest stosowany w leczeniu tyrozinemii typu I [21]. Oprócz leczenia przy-czynowego, które jest przedmiotem badań, stosuje się leczenie objawowe, tj. niesteroidowe leki przeciwzapal-ne, kinezyterapię, fizykoterapię, masaż [22–25]. W bar-dzo zaawansowanych zmianach zwyrodnieniowych za-chodzi konieczność leczenia operacyjnego, polegającego na wszczępieniu implantów (endoprotezoplastyka).

W niniejszym opracowaniu przedstawiono przypadek alkaptonurii u rodzeństwa (brata i siostry) oraz możli-wości leczenia usprawniającego w tej chorobie.

Opis przypadku pacjenta K.K.

Pacjent urodził się w 1949 r. Zgodnie z uzyskanymi od niego informacjami, w jego rodzinie nie stwierdzono wcześniej występowania przypadków alkaptonurii. Cho-ropa w dzieciństwie nie dawała żadnych objawów klinicz-nych. Jedynym widocznym objawem tej choroby były za-uważone przez matkę pacjenta ciemne plamy na pieluchach, które pojawiały się po praniu. Gdy pacjent miał 18 lat (rok 1966) zaobserwowano ciemnoniebieskie przebarwienia na skórze pod pachami oraz w uszach cieknącą, ciemnobrązową woskowinę. Dwa lata później stwierdzono przebarwienia chrząstki małżowiny usznej (ryc. 1). Pacjent skarżył się na dokuczliwe bóle całego krę-gostupa z postępującym ograniczeniem ruchomości w odcinkach piersiowym i lędźwiowym. Około 15 lat póź-niej zaobserwowano czarne plamki w miejscu połączenia twarówki z rogówką od strony bocznej i przyśrodkowej (ryc. 2). Choroba została rozpoznana dopiero w 1993 r. przez lekarza rodzinnego na podstawie obrazu kliniczne-go oraz obrazu radiologicznego kręgosłupa.

W 48. roku życia u pacjenta pojawiły się dolegliwości bólowe lewego, a 2 lata później prawego stawu kolano-wego. Z powodu dolegliwości bólowych kręgosłupa i sta-wów kolanowych pacjent przyjmował niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz witaminę B₆ i B₁₂. Kilkakrotnie był le-czony sanatoryjnie. W 2005 r. był operowany z powodu zaawansowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach kolanowych (ryc. 3). Przeprowadzono operację wszczępie-

nia endoprotez. Wykonano także test potwierdzenia al-kaptonurii, poddając mocz w otwartym pojemniku na działanie promieni słonecznych. Po 10 godz. uzyskano zmianę zabarwienia moczu na ciemnobrązowy.

Utrzymują się dolegliwości bólowe odcinka szyjne-go kręgosłupa, bez zmian w obrazie RTG. Ograniczone są ruchy skrętne głowy oraz ruchy prostowania. W cią-gu 30 lat trwania choroby wzrost pacjenta zmniejszył się o 12 cm. W obrazie radiologicznym kręgosłupa piersiowego i lędźwiowego widoczne są zwapnienia w obrębie wszystkich krążków międzykręgowych oraz osteofity na krawędziach trzonów, a także charaktery-styczne dla tej choroby pogłębienie fizjologicznej kifozy piersiowej (ryc. 4., 5.). Testem Otta stwierdzono, że przy maksymalnym pochyleniu się pacjenta do przodu ruchomość kręgosłupa piersiowego wynosi 1,5 cm, a do tyłu – 1 cm, zniesiona jest fizjologiczna lordoza lę-dźwiowa, występuje skolioza lewostronna, dyskopatie na poziomach od Th11/12 do L5/S1. W teście Schobera [26] przy maksymalnym pochyleniu się do przodu ru-chomość kręgosłupa piersiowego wynosi zaled-wie 1 cm, a przy maksymalnym ruchu w tył – 0,5 cm.



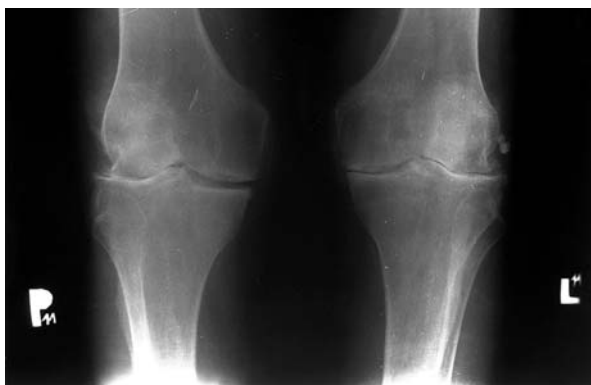
Ryc. 1. Pacjent K.K. – niebieskawe wybarwienie w obrębie małżowiny usznej.

Fig. 1. Patient K.K. – blue pigment seen in the auricle.



Ryc. 2. Pacjent K.K. – plamy o niebieskawym zabarwieniu na bocznej części twardówki obu gałek ocznych.

Fig. 2. Patient K.K. – blue-like spots on the lateral side of eye balls.



Ryc. 3. Pacjent K.K. – zaawansowane zmiany zwyrodnieniowe stawów kolanowych przed wykonaniem zabiegu alloplastyki tych stawów (znaczne zwężenie szpary stawowej, szczególnie po stronie bocznej stawu).

Fig. 3. Patient K.K. – advanced degenerative changes of knee joints before alloplastic surgery (narrow articular space, particularly on the lateral side of the joints).

Do 2005 r. (wszczepienie endoprotezy) u pacjenta stosowano różne formy usprawniania leczniczego. Były to zabiegi kinezyterapeutyczne, fizykoterapeutyczne oraz masaże klasyczny. Z informacji uzyskanych od pacjenta wynika, że bardzo korzystnie wpłynęły na jego stan sprawności fizycznej ćwiczenia czynne kończyn w odciążeniu, ćwiczenia samowspomagane, ćwiczenia na cykloergometrze, a także kąpiele w wodzie radoczynnej, kąpiele borowinowe, bicze szkockie, kąpiele w wannie Tank Hubbarda, jonoforeza oraz najbardziej chwalony przez niego masaż klasyczny kręgosłupa. Z powodu alloplastyki stawów kolanowych szeroki wachlarz zabiegów rehabilitacyjnych został ograniczony do ćwiczeń czynnych w odciążeniu stawów kolanowych oraz miejscowego stosowa-



Ryc. 4. Pacjent K.K. – RTG kręgosłupa odcinka piersiowego (AP). Widoczne zwapnienia krążków międzykręgowych oraz zmiany zwyrodnieniowe (osteofity) na krawędziach trzonów.

Fig. 4. Patient K.K. – RTG of thoracic segment of spinal column (AP). Calcifications of intervertebral discs and osteophytes on the borders of vertebral bodies.

nia lasera biostymulacyjnego i ultradźwięków na stawy kręgosłupa. Po operacjach bardzo korzystne okazało się stosowanie szyny CPM (*Continuous Passive Movement*) [27], ćwiczeń biernych oraz poizometrycznej relaksacji mięśni czworogłowych ud. Przyczyniło się to do poprawy ruchomości w stawach kolanowych i szybszego powrotu pacjenta do samodzielności. Nadal porusza się on za pomocą kuli łokciowej. Obecnie znajduje się pod stałą opieką lekarza reumatologa, lekarza rehabilitacji medycznej oraz lekarza medycyny rodzinnej.



Ryc. 5. Pacjent K.K. – RTG kręgosłupa odcinka lędźwiowego (boczne). Zaawansowane zmiany zwyrodnieniowe (widoczne zwapnienia krążków międzykręgowych oraz masywne osteofity na krawędziach trzonów).

Fig. 5. Patient K.K. – RTG of lumbar segment of spinal column (lateral). Advanced degenerative changes (calcifications of intervertebral discs and massive osteofits seen on the vertebral bodies).

Opis przypadku pacjentki J.Ś.

Pacjentka J.Ś., siostra pacjenta K.K., urodziła się w 1951 r. Pierwsze oznaki choroby zostały zauważone już w okresie niemowlęcym przez matkę pacjentki. Objawiały się one w postaci brązowych plam na pieluchach po ich wypraniu. W wieku 18 lat pacjentka zauważyła ciemnobrązową woskowinę oraz przebarwienia skóry pod pachami. Pot powodował i do tej pory powoduje niebieskawe zabarwienie bielizny. Po upływie 11 lat pojawiły się bóle odcinka lędźwiowego kręgosłupa, promieniujące do stawów biodrowych. Bóle były tak uciążliwe, że pacjentka nie mogła wstać i przewrócić się z boku na bok. Przy próbie wstawania z pozycji leżącej



Ryc. 6. Pacjentka J.Ś. – RTG stawów biodrowych; zmiany zwyrodnieniowe w postaci zwężenia szpar stawowych, sklerotyzacji panewek w górnej części stawów.

Fig. 6. Patient J.Ś. – RTG of hip joints; degenerative changes such as narrow articular spaces and sclerosis of acetabuli on the superior segment of the joints.

pacjentka musiała zsunąć się z łóżka na podłogę, a następnie, podpierając się rękami o brzeg leżanki, przyjmowała pionową pozycję. W badaniu RTG kręgosłupa lędźwiowego stwierdzono zwężenia przestrzeni międzykręgowych, a w badaniu radiologicznym stawów biodrowych zmiany zwyrodnieniowe tych stawów (ryc. 6.). Chora była wówczas leczona zabiegami parafinowymi.

W wieku 30 lat pacjentka zauważyła niebieskawe przebarwienia małżowin usznych (ryc. 7.). Po 7 latach pojawiły się zmiany barwnikowe na twardówkach (ryc. 8.). W 2001 r. u chorej wystąpiły bóle prawego stawu kolanowego. Lekarz rodzinny na podstawie obrazu klinicznego rozpoznał wtedy alkaptonurię. Badania radiologiczne potwierdziły artropatię ochronozową.

Przez cały okres choroby pacjentka 18 razy była leczona sanatoryjnie. Nadal jest rehabilitowana w warunkach ambulatoryjnych. Obecnie w badaniach radiologicznych odcinka szyjnego kręgosłupa pacjentki stwierdza się zniesienie fizjologicznej lordozy szyjnej, kifotyczne wygięcie na poziomie C4-Th1, niestabilność odcinka C3/C4, wielopoziomowe dyskopatie od C4/C5 do C7/Th1, wzmożoną sklerotyzację blaszek granicznych trzonów kręgow, dziobiaste osteofity na krawędziach trzonów oraz zmiany zwyrodnieniowe w stawach Luschki. Budzi ciekawość fakt, iż u pacjentki właśnie w tym odcinku kręgosłupa występują tak liczne zmiany. W piśmiennictwie są opisy tylko nielicznych pojedynczych dyskopatii w części szyjnej kręgosłupa. Zmiany radiologiczne obserwowane zarówno w części piersiowej, jak i lędźwiowo-krzyżowej kręgosłupa za-



Ryc. 7. Pacjentka J.Ś. – niebieskawe wybarwienie w obrębie małżowiny usznej.

Fig. 7. Patient J.Ś. – blue pigment seen in the auricle.



Ryc. 8. Pacjentka J.Ś. – plamy o niebieskawym zabarwieniu na twardówce obu gałek ocznych.

Fig. 8. Patient J.Ś. – blue-like spots on the eye balls.

sadniczo nie różnią się od objawów, które można stwierdzić także u brata pacjentki. Podobnie jest również z ograniczeniami ruchomości kręgosłupa w tych odcinkach. Wystawienie pojemnika z moczem na dzia-

łanie powietrza atmosferycznego na 10 godz. spowodowało podobne zabarwienie moczu, jak u brata chorej.

U pacjentki J.Ś., tak jak u jej brata, stosowano podobne formy leczenia rehabilitacyjnego. Były to masaż podwodny, masaż wibracyjny kręgosłupa, bardzo korzystnie na nią oddziałujący masaż klasyczny kręgosłupa, prądy TENS na okolicę kręgosłupa, prądy DD na stawy kolano- we, krioterapia na stawy kolanowe oraz ćwiczenia samowspomagane kończyn. Chora bardzo często korzystała z leczenia sanatoryjnego oraz ambulatoryjnego, co w dużej mierze przyczyniło się do opóźnienia postępujących w dalszym ciągu zmian zwyrodnieniowych. Obecnie pozostaje pod opieką lekarza rehabilitacji medycznej, lekarza reumatologa oraz lekarza medycyny rodzinnej.

Podsumowanie

W alkaptonurii wczesne wykrycie choroby i wdrożenie rehabilitacji w dużym stopniu opóźnia postęp zmian zwyrodnieniowych stawów i kręgosłupa oraz daje pacjentom przepustkę do lepszego życia. Przykładem tego jest opisana pacjentka, która – w przeciwieństwie do brata – często korzystała z zabiegów rehabilitacyjnych w różnych ośrodkach. Wiele czasu poświęca ona ćwiczeniom; do ćwiczeń w domu kupiła rower stacjonarny, z którego korzysta kilka razy dziennie. Dzięki samozaparcu i regularnie stosowanej rehabilitacji leczniczej stan pacjentki pogorszył się tylko nieznacznie. Pogorszenie to jest spowodowane postępującym odkładaniem się HGA w tkankach. U pacjenta K.K. zmiany zwyrodnieniowe w stawach kolanowych były natomiast już tak zaawansowane, że istniała konieczność leczenia operacyjnego z zastosowaniem alloprotezowania stawów kolanowych. Bardzo ważną rolę w życiu pacjentów odegrała rehabilitacja [28–31], a zwłaszcza zabiegi kinezyterapeutyczne. Zastosowanie odpowiednich form ruchu, wykonywanych systematycznie, przyczynia się do zmniejszenia tempa postępowania zmian zwyrodnieniowych. Zauważono również pozytywne działanie fizykoterapii oraz masażu klasycznego [32], które bardzo dobrze wspomagają leczenie ruchem. Dobór metod rehabilitacyjnych w leczeniu wrodzonej alkaptonurii był trafny, chorzy dobrze tolerowali zalecane im zabiegi. Do programu rehabilitacyjnego można by było dołączyć więcej ćwiczeń poprawiających ruchomość kręgosłupa, np. w basenie czy na materacu. Należy podkreślić, że pacjenci nie byli leczeni żadnymi preparatami zmniejszającymi stężenie kwasu homogentyzynowego w organizmie.

Pomimo tak rozległych zmian zwyrodnieniowych, chorzy wykazują duży optymizm, zaakceptowali chorobę i nauczyli się z nią żyć. Pacjent K.K. ma piątkę dorosłych dzieci, z których żadne nie wykazuje objawów choroby.

Piśmiennictwo

1. Castagna A, Giombini A, Vinanti G, et al. Arthroscopic treatment of shoulder ochronotic arthropathy: a case report and review of literature. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006; 14: 176-181.
2. Fisher AA, Davis W. Alkaptonuric ochronosis with aortic valve and joint replacements and femoral fracture: a case report and literature review. *Clin Med Res* 2004; 2: 209-215.
3. Porfirio B, Chiarelli I, Graziano C, Mannoni A, et al. Alkaptonuria in Italy: polymorphic haplotype background, mutational profile, and description of four novel mutations in the homogentisate 1,2-dioxygenase gene. *J Med Genet* 2000; 37: 309-312.
4. Rodríguez JM, Timm DE, Titus GP. Structural and functional analysis of mutations in alkaptonuria. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2341-2350.
5. Thacker M, Garuje S, Puria A. Ochronotic arthropathy: arthroscopic findings in the shoulder and the knee. *Arthroscopy* 2003; 19: E14-E17.
6. Śliwowska B, Włoch A, Bucka J i wsp. Ochronozą wrodzoną i nabytą – przegląd literatury. *Derma Klin* 2000; 2: 41-46.
7. Fritze IM, Linden L, Freigang, et al. The crystal structures of Zea mays and Arabidopsis 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Plant Physiol* 2004; 134: 1388-1400.
8. Goicoechea De Jorge E, Lorda I, Gallardo ME, et al. Alkaptonuria in the Dominican Republic: identification of the founder AKU mutation and further evidence of mutation hot spots in the HGO gene. *J Med Genet* 2002; 39: E40.
9. Porkodi R, Parthiban M, Rukmangathrajan S, et al. Ochronotic arthropathy: a study from Chennai. *Indian Rheumatol Assoc* 2004; 12: 37-39.
10. Sahin G, Milcan A, Ba? i? S, et al. A case of ochronosis: upper extremity involvement. *Rheumatol Int* 2001; 21: 78-80.
11. Parambil JG, Daniels CE, Zehr KJ, Utz JP. Alkaptonuria diagnosed by flexible bronchoscopy. *Chest* 2005; 128: 3678-3680.
12. Ere? E, Casselman F, Vanermen H. Cardiac ochronosis: valvular heart disease with dark green discoloration of the leaflets. *Tex Heart Inst J* 2004; 31: 445-447.
13. Nikkels AF, Piérard GE. Medical mystery: the answer. *N Engl J Med* 2001; 344: 1642-1643.
14. Rutkowska-Sak L, Stowińska I, Kołodziejczyk B. Spondylopatia ochronozowa u 5-letniego chłopca – opis przypadku. *Reumatologia* 2006; 44: 52-55.
15. Verma SB. Early detection of alkaptonuria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71: 189-191.
16. Collins EJ, Hand R. Alkaptonuric ochronosis: A case report. *AANA J* 2005; 73: 41-46.
17. Emel E, Karagöz F, Aydın IH, et al. Alkaptonuria with lumbar disc herniation: a report of two cases. *Spine* 2000; 25: 2141-2144.
18. Zarycha J. Diagnostyka obrazowa kręgosłupa lędźwiowego. Część 1: Badanie rentgenowskie – metody podstawowe. *Rehabil Med* 2000; 4: 107-111.
19. Al-Essa M, Al-Shamsan, Rashed MS, Ozand PT. Alkaptonuria: case report and review of literature. *Ann Saudi Med* 1998; 18: 442-444.
20. Spencer JMF, Gibbons CL, Sharp RJ, et al. Arthroplasty for ochronotic arthritis: no failure of 11 replacements in 3 patients followed 6-12 years. *Acta Orthop Scand* 2004; 75: 355-358.
21. Cabalska B. Wybrane choroby metaboliczne u dzieci. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
22. Kolster B, Ebel-Paprotny G. Poradnik fizjoterapeuty. Badanie, techniki, leczenie, rehabilitacja. Wyd. Ossolineum, Wrocław 2001.
23. Zembaty A. Kinezyterapia. Zarys podstaw teoretycznych i diagnostyka kinezyterapii. Kasper, Kraków 2002.
24. Zembaty A. Kinezyterapia. Ćwiczenia z kinezyterapii i metody kinezyterapeutyczne. Kasper, Kraków 2003.
25. Mika T., Kasprzak W. Fizykoterapia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
26. Backup K. Testy kliniczne w badaniu kości, stawów i mięśni. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
27. Shawn W, O'Driscoll, Giori NJ. Ciągły ruch bierny – teoria i podstawy zastosowania klinicznego. *Rehabil Med* 2001; 5: 43-55.
28. Istrati J, Franczuk B, Głuszko P, Włoch T. Postępowanie usprawniające w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. *Rehabil Med* 2001; 5: 72-83.
29. Seyfried A. Rehabilitacja w chorobach stawów. *Rehabil Med* 2000; 7: 39-41.
30. Smoleński UC, Seidel EJ, Winkelmann C, Gunther P. Leczenie usprawniające w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. *Rehabil Med* 2004; 8: 63-67.
31. Widuchowski J. Kolano. Endoprotezoplastyka – całkowita wymiana stawu. *Sport & Med*, Katowice 2001.
32. Magiera L. Klasyczny masaż leczniczy. Wyd. Bio-Styl, Kraków 2006.