

Trudności diagnostyczne w chorobie Camuratiego-Engelmana – opis przypadku

Difficulties in the diagnosis of Camurati-Engelmann disease: a case report

Aleksandra Zoń-Giebel, Danuta Kapołka

Śląski Szpital Reumatologiczno-Rehabilitacyjny im. gen. J. Ziętka w Ustroniu, III Oddział Reumatologiczny, ordynator dr med. Danuta Kapołka, dyrektor Szpitala dr med. Ryszard Wąsik

Słowa kluczowe: choroba Camuratiego-Engelmana, postępująca dysplazja trzonów.

Key words: Camurati-Engelmann disease, progressive diaphyseal dysplasia.

Streszczenie

Przedstawiono przypadek 18-letniego pacjenta z rozpoznaniem choroby Camuratiego-Engelmana, u którego od 5 lat występowały bóle kostno-mięśniowe, osłabienie i męczliwość mięśni kończyn dolnych.

W pracy omówiono aktualny stan wiedzy na temat patogenezy, diagnostyki różnicowej i postępowania w tej rzadko rozpoznawanej w Polsce chorobie.

Summary

We present a case of an 18-year-old male patient, in whom the diagnosis of Camurati-Engelmann disease was preceded by 5-years history of sceleotomuscular pain and fatigue of the lower limbs.

Current knowledge on pathogenesis, differential diagnosis, and treatment of this rare disease have been discussed.

Wprowadzenie

Choroba Camuratiego-Engelmana, zwana też *postępującą dysplazją trzonów*, to schorzenie dziedziczne, którego główną cechą jest postępujący przerost kości [1, 2]. Pogrubienie kości korowej obejmuje w sposób symetryczny trzony i dotyczy kości długich całego szkieletu, z przewagą kończyn dolnych, nie obejmuje natomiast nasad i zazwyczaj części przynasadowych, a więc miejsc kostnienia na podłożu chrzęstnym. Proces dotyczy zarówno zewnętrznej, jak i wewnętrznej powierzchni kości [3]. Dziedziczenie jest autosomalne dominujące, jakkolwiek opisano przypadki występowania sporadycznego [4, 5].

Przebieg kliniczny może być bardzo różnorodny, od skąpoobjawowego do gwałtownie postępującego [6].

Klinicznie choroba ujawnia się zwykle w pierwszej dekadzie życia, nieco częściej u płci męskiej niż u żeńskiej. Główne objawy to bóle kostno-mięśniowe, osłabienie i męczliwość mięśni, zwłaszcza kończyn dolnych. Zmiany kostne skutkują zaburzeniami postawy i chodu, czasem opóźnieniem wzrostu i niedoborem masy mięśniowej u dzieci [4]. Choroba ma charakter samoograniczający i objawy zwykle ustępują ok. 30. roku życia. W rozpoznaniu kluczowe jest badanie radiologiczne z charakterystycznymi symetrycznymi zmianami w obrębie trzonów kości długich, ostro odgraniczonymi od prawidłowej tkanki kostnej [7].

Chorobę Camuratiego-Engelmana opisano już w latach 1922 i 1929 [1, 2]. W Polsce jest ona rozpoznawana bardzo rzadko, jak dotąd opublikowano tylko 2 przypadki postępującej dysplazji trzonów [8, 9].

Adres do korespondencji:

dr med. Aleksandra Zoń-Giebel, Śląski Szpital Reumatologiczno-Rehabilitacyjny im. gen. J. Ziętka, ul. Szpitalna 11, 43-450 Ustroń, tel. +48 33 854 26 40, faks +48 33 854 35 99, e-mail: olagiebel@poczta.fm

Praca wpłynęła: 16.03.2006 r.

Opis przypadku

Trzynastoletni pacjent został w marcu 2000 r. przyjęty do kliniki chirurgii dziecięcej z powodu występujących od 4 mies. bólów ud (początek bez uchwytnej przyczyny); poza tym w wywiadzie częste anginy i stany podgorączkowe. W badaniu przedmiotowym stwierdzano pogrubienie części dalszych kości udowych. Zdjęcia rentgenowskie kości udowych uwidoczniły obustronne poszerzenie obrysów części dalszych trzonów kości udowych, obustronne symetryczne nawarstwienia okostnej i niejednorodną strukturę kostną (wzmoczona sklerotyzacja z licznymi, nieregularnymi ogniskami przejaśnień w obrębie obu przynasad, bardziej nasilona po prawej stronie), a w częściach miękkich przynasady dolnej kości udowej prawej – obrączkowate zwapnienie przylegające do bocznej powierzchni trzonu 4 cm powyżej chrząstki wzrostowej.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono przyspieszony OB, podwyższone stężenie CRP w surowicy, prawidłowy obraz morfologii krwi obwodowej. Opisujący zdjęcie radiolog wysunął podejrzenie guza Ewinga w przynasadach dolnych obu kości udowych, w związku z czym wykonano biopsję okolicy nasady dalszej prawej kości udowej i jeszcze przed uzyskaniem wyniku podano jeden cykl chemioterapii (doksorubicyna + CDRX). Badanie histopatologiczne kości (30.05.2000 r.) uwidoczniło obraz bez cech rozrostu złośliwego, rozbudowany odczyn kościotwórczy okostnej, widoczne fragmenty prawidłowych strukturalnie tkanek miękkich oraz nieznacznie pogrubiałe beleczki, którym nie towarzyszył ani jednoznaczny stan zapalny, ani zmiany podścieliska, które sugerowałyby zmianę rozrostową. Wykonana w tym okresie scyntygrafia kości (28.04.2000 r.) wykazała dość rozległe obszary zwiększonego gromadzenia MDP-Tc-99m powyżej stref wzrostu dalszych nasad; w fazie naczyniowej – bez wyraźnego wzrostu przepływu, w fazie mięszowej – silniejsze przekrwienie po lewej stronie.

Po wykluczeniu procesu rozrostowego przyjęto rozpoznanie przewlekłego zapalenia kości i rozpoczęto antybiotykoterapię doustną, pozajelitową oraz poprzez drenaż płuczący dystalnych części kości udowych. Antybiotykoterapia nie przyniosła poprawy stanu miejscowego, obserwowano niewielkie wahania parametrów zapalnych z tendencją do zmniejszania w trakcie antybiotykoterapii, jednak zawsze znacznie powyżej normy. Leczenie przerwano ze względu na brak poprawy. Po roku ponownie wykonano drenaż ssący i usunięto martwaki dalszych części kości udowych.

Przez cały powyższy okres pacjent otrzymywał niesteroidowe leki przeciwzapalne, które w niewielkim stopniu łagodziły dolegliwości, ale nie przyniosły trwałej redukcji bólu.

W latach 2000–2004 z powodu utrzymywania się dolegliwości bólowych i męczliwości mięśni wielokrotnie wykonywano diagnostykę obrazową (zdjęcia rentgenowskie, tomografię komputerową, jądrowy rezonans magnetyczny), która wykazywała rozdęte i poszerzone dalsze części obu kości udowych, znaczne pogrubienie warstwy korowej z nawarstwieniami okostnej, nasady sklerotyczne z licznymi ogniskami osteolitycznymi, pojedyncze ognisko osteolityczne w obrębie prawej kości piszczelowej. Zmiany nie obejmowały chrząstki wzrostowej. Porównawcza ocena zdjęć wskazywała na powolną progresję opisywanych zmian w kolejnych latach. Jednocześnie utrzymywały się wysokie wskaźniki laboratoryjne zapalenia (OB, CRP), a także miano ASO powyżej 1500 j./ml.

Z wymazu gardła w sierpniu 2004 r. wyhodowano *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.* W wykonanym 6 mies. później posiewie ponownie stwierdzono *Staphylococcus aureus* oraz *Streptococcus α-haemolyticus*.

Pięć lat po wystąpieniu pierwszych objawów, w marcu 2005 r., pacjent został przyjęty do tutejszego ośrodka. Chory skarżył się na przewlekłe, stałe, nasilające się podczas ruchu bóle kończyn dolnych, bóle mięśni ud, męczliwość mięśni. W badaniu przedmiotowym stwierdzono następujące objawy: chód kaczkowy, symetryczne poszerzenie obrysów części dalszych kości udowych, symetryczny zanik mięśnia czworogłowego obu ud, obrzęk prawego przedramienia, objaw Raynauda, powiększenie migdałków podniebiennych z ropną wydzieliną na tylnej ścianie gardła. Wzrost i masa ciała chorego były prawidłowe.

W badaniach laboratoryjnych wykonanych podczas przyjęcia chorego do szpitala stwierdzono: OB – 64 mm/godz., CRP – 82 mg/l (norma <5 mg/l), ASO 800 j./ml (norma do 200 j./ml), podwyższoną aktywność fosfatazy zasadowej (174 j./l) i jej frakcji kostnej, a także wapnia zjonizowanego w surowicy (1,34 mmol/l; norma 1,2–1,32 mmol/l), zwiększone wydalanie wapnia z moczem, nieznaczną hipergammaglobulinemię 17,2 g/l (norma do 15 g/l), obecność przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwciał przeciw natywnemu DNA w surowicy. Morfologia krwi obwodowej z rozmazem była prawidłowa. W granicach normy pozostawały wartości stężeń parathormonu i kreatyniny oraz aktywności CPK, AspAT i AlAT. Nie stwierdzono obecności antygeny HLA-B27. Z wymazu z gardła wyhodowano *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.*, a z wymazu z treści migdałka podniebiennego – *Klebsiella spp.*

Wykonano następujące zdjęcia radiologiczne: kości przedramienia – brak zmian patologicznych, kości czaszki – widoczne pogrubienie kości czołowej, kości miednicy – zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych. Na zdjęciach kości udowych uwidoczniło

wrzecionowate zgrubienie dalszych części trzonów kości udowych, nasady sklerotyczne z licznymi ogniskami osteolitycznymi, zwężenie jam szpikowych, odczyn okostnowy. Zmiany były symetryczne, obejmujące trzon nasady i przynasady do wysokości chrząstek wzrostowych. Stwierdzono progresję zmian radiologicznych w stosunku do badań z 2004 r. W innych badaniach dodatkowych (radiogram klatki piersiowej, ultrasonografia jamy brzusznej i serca, elektrokardiogram) nie stwierdzono odchyień od normy.

Uwzględniając obraz kliniczny (charakter dolegliwości subiektywnych, postępujący przebieg choroby) oraz wynik badania radiologicznego (symetryczność zmian radiologicznych, lokalizacja, przerost kości, hiperkondensacja i skleroza o charakterze homogenym, zmiany w kościach nieprzekraczające chrząstek wzrostowych), rozpoznano chorobę Camuratiego-Engelmana oraz towarzyszące przewlekłe ropne zapalenie migdałków podniebiennych z alergizacją paciorkowcową, a także zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych. Pacjent nie spełniał kryteriów rozpoznania toczenia rumieniowatego układowego, a pojawienie się przeciwciał przeciwjądrowych wiązano ze stanem zapalnym górnych dróg oddechowych.

W związku z infekcją zastosowano celowaną antybiotykoterapię, a następnie wykonano zabieg tonsilektomii. Uzyskano normalizację wskaźników zapalenia (OB, CRP), utrzymywały się natomiast dolegliwości ze strony układu kostno-mięśniowego. Po opanowaniu stanu zapalnego rozpoczęto leczenie glikokortykosteroidami w dawce 0,3 mg/kg m.c. Od 2. dnia terapii obserwowano całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych. Przez dalszych 6 mies. dawkę prednizonu stopniowo redukowano do 0,1 mg/kg masy ciała, nie stwierdzając nawrotu dolegliwości. Wykonane w tym czasie badania laboratoryjne nie wykazały obecności przeciwciał przeciwjądrowych, miano ASO wynosiło 400 j./l.

Dyskusja

Mimo że choroba Camuratiego-Engelmana jest rozpoznawana od prawie 100 lat, stosunkowo niedawno określono mechanizmy patogenetyczne leżące u jej podłoża. Na podstawie mapowania genetycznego ustalono, że defekt jest zlokalizowany na chromosomie 19q13 i dotyczy genu dla transformującego czynnika wzrostu (TGFβ1) [10–13]. Spośród 7 opisanych dotąd mutacji tego genu najczęstsza jest mutacja R218C, związana z podstawieniem argininy cysteiną w obrębie domeny LAP (*latency-associated peptide*) propeptydu TGFβ1. Wykazano, że w hodowlach komórkowych pochodzących od chorych z tą mutacją tworzenie osteoklastów jest 5 razy większe, a resorpcja kostna 10 ra-

zy bardziej nasilona w porównaniu z osobami zdrowymi [14]. Ponieważ efekt ten jest hamowany przez dodanie rozpuszczalnego receptora TGFβ typu II, wnioskowano, że przyczyną nasilonej resorpcji jest zwiększona bioaktywność TGFβ1 [14]. Dane te wskazują, że zaburzenia w zakresie metabolizmu kostnego u pacjentów z chorobą Camuratiego-Engelmana mają charakter złożony oraz że przerost kości obserwowany klinicznie u pacjentów może być zjawiskiem wtórnym do pierwotnie nasilonej resorpcji. W istocie, w opisanym przez nas przypadku obserwowano zwiększenie zarówno wskaźników kościotworzenia, jak i resorpcji. Fakt, że zmiany radiologiczne u pacjentów z chorobą Camuratiego-Engelmana są ograniczone do trzonów, wskazuje, że poszczególne elementy kości mogą różnić się pod względem biologicznych wpływów TGFβ1.

Rzadkie występowanie oraz różnorodny obraz kliniczny postępującej dysplazji kości stwarzają potencjalne problemy diagnostyczne. W opisanym przez nas przypadku u pacjenta rozpoznawano początkowo mięsaka Ewinga, a następnie zapalenie kości, co wiązało się z podjęciem odpowiednich działań terapeutycznych. Cechą, która wyróżnia chorobę Camuratiego-Engelmana i w kontekście objawów klinicznych powinna wskazywać na właściwe rozpoznanie, jest symetryczność zmian radiologicznych, często z wrzecionowatym zgrubieniem trzonów. Hiperkondensacja oraz stwardnienie są objawami stałymi i mają charakter homogeny (ryc. 1).

Do wykluczenia procesu rozrostowego i zapalnego celowe może być badanie histopatologiczne, choć – jak wskazuje przypadek naszego pacjenta – czasem nie ma ono wartości rozstrzygającej. Choroba Camuratiego-Engelmana wymaga ponadto różnicowania z innymi rzadkimi schorzeniami przebiegającymi ze stwardnieniem kości, takimi jak choroba Ribbinga (dziedziczne rozsiane stwardnienie trzonów), uogólniony korowy przerost kości czy choroba van Buchena (śródkostny przerost kości zbitych). W przyszłości cennym narzędziem diagnostycznym mogą być testy genetyczne, pozwalające na określenie typowych dla choroby mutacji.

Z rozważań patogenetycznych wynika, że potencjalne znaczenie w leczeniu choroby Camuratiego-Engelmana mogą mieć leki antyresorpcyjne [14, 15]. Jak dotąd nie ma jednak doświadczeń klinicznych, które potwierdzałyby skuteczność tej formy terapii. Rzadkie występowanie choroby uniemożliwia przeprowadzenie kontrolowanych badań, postępowanie terapeutyczne ma więc charakter zindywidualizowany, zależny od przebiegu i jest oparte na pojedynczych obserwacjach. Oprócz leczenia objawowego, które polega na stosowaniu środków przeciwbólowych, a które ma jednak niewielki wpływ na przebieg



Ryc. 1. Zdjęcia tomografii komputerowej kości udowych pacjenta z chorobą Camurati-Engelmann.
 Fig. 1. Computed tomography image of the femoral bones of the patient with Camurati-Engelmann disease.

choroby, największe obserwacje dotyczą stosowania kortykosteroidów. Naveh i wsp. opisali grupę 12 chorych leczonych niewielkimi, przerywanymi dawkami prednizonu (średnia dawka początkowa – 0,6 mg/kg masy ciała, średnia dawka podtrzymująca – 0,3 mg/kg masy ciała) [16]. U wszystkich pacjentów uzyskano poprawę lub ustąpienie bólów kostnych i męczliwości mięśni. Stosowanie prednizonu nie miało jednak wpływu na zmiany radiologiczne, pogrubienie kończyn i niedobór masy mięśniowej. Autorzy proponowali, by tę formę terapii zarezerwować dla chorych z dokuczliwymi, upośledzającymi jakość życia bólami. W opisanym przez nas przypadku stosowanie małych dawek prednizonu pozwoliło na szybkie opanowanie bólów kostno-mięśniowych opornych na stosowane wcześniej środki przeciwbólowe, a także spowodowało ustąpienie męczliwości mięśni. Efekt ten wydaje się trwały, pomimo redukcji dawki prednizonu, co potwierdza wcześniejsze obserwacje [16].

W przypadku naszego pacjenta dodatkowym problemem była przewlekła infekcja oraz zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych. Wydaje się, że przewlekła infekcja górnych dróg oddechowych, m.in. bakteriami z rodzaju *Klebsiella*, mogła spowodować pojawienie się przeciwciał przeciwjądrowych jako wynik reakcji krzyżowych [17], poza tym mogła zainicjować zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych. Konsekwentne leczenie stanu zapalnego pozwoliło na zmniejszenie wskaźników zapalenia. W badaniach kontrolnych nie wykazano też obecności autoprzeciwciał, co wskazuje na ich odczynowy charakter. Pacjent pozostaje w obserwacji klinicznej.

Wnioski

1. Choroba Camurati-Engelmana, wobec rzadkiego występowania i heterogenności obrazu klinicznego, stanowi problem diagnostyczny. Postawienie właściwego rozpoznania jest z punktu widzenia pacjenta kluczowe, pozwala bowiem na uniknięcie czasem bardzo obciążających błędnych prób terapeutycznych i uwolnienie od dolegliwości, które przez wiele lat mogą pogarszać jakość życia.
2. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić choroby rozrostowe oraz różne stany zapalne kości.
3. Charakterystyczną cechą choroby Camurati-Engelmana jest symetryczność zmian, lokalizacja w dystalnych częściach kości długich bez zajęcia chrząstek wzrostowych.

Piśmiennictwo

1. Camurati M. Di un raro caso di osteite simmetrica ereditaria degli arti inferiori. *Chir Organi Mov* 1922; 6: 662-5.

2. Engelmann G. Ein fall von osteopathia hyperostotica (sclerotics) multiplex infantilis. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed Ergänzungsband* 1929, 39: 1101-6.
3. Greenspan A. Sclerosing bone dysplasias: a target-site approach. *Skeletal Radiol* 1991; 20: 561-83.
4. Sparkes RS, Graham CB. Camurati-Engelmann disease: genetics and clinical manifestations with review of the literature. *J Med Genet* 1972; 9: 73-85.
5. Simsek S, Janssens K, Kwee ML, et al. Camurati-Engelmann disease (progressive diaphyseal dysplasia) in Moroccan family. *Osteoporosis International* 2005; 16: 1167-70.
6. Naveh Y, Kaftori JK, Alon U, et al. Progressive diaphyseal dysplasia: Genetics and clinical and radiological manifestations. *Pediatrics* 1984; 74: 399-405.
7. Jacobson HG. Dense bone – too much bone: radiological consideration and differential diagnosis. *Skeletal Radiol* 1985; 13: 97-113.
8. Kierat J, Pacut H. Przypadek choroby Engelmana. *Reumatologia* 1975; 13: 69-72.
9. Wośko I, Warda E, Pietroń K i wsp. Rodzinne występowanie choroby Engelmana. *Chir Narz Ruchu Ortop Pol* 1968; 33: 497-501.
10. Ghadami M, Makita Y, Yoshida K, et al. Genetic mapping of the Camurati-Engelmann disease locus to chromosome 19q13.1-13.3. *Genomics* 2000; 66: 119-21.
11. Vaughn SP, Broussard S, Hall CR, et al. Confirmation of the mapping of the Camurati-Engelmann locus to 19q13.2 and refinement to a 3.2-Cm REGION. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 143-7.
12. Wallace SE, Lachman RS, Mekikian PB, et al. Marked phenotypic variability in progressive diaphyseal dysplasia (Camurati-Engelmann disease): report of a four-generation pedigree, identification of a mutation in *TGFβ1*, and review. *Am J Med Genet A* 2004; 129: 235-47.
13. Kinoshita A, Fukumaki Y, Shirahama S, et al. *TGFβ1* mutations in four new families with Camurati-Engelmann disease: confirmation of independently arising LAP-domain – specific mutations. *Am J Med Genet. Am J Med Genet A* 2004; 127: 104-7.
14. McGowan NW, McPherson H, Janssens K, et al. A mutation affecting the Latency-associated peptide of *TGFβ1* in Camurati-Engelmann disease enhances osteoclast formation in vitro. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 7: 3321-6.
15. Castro GR, Appenzeller S, Marques-Neto JF, et al. Camurati-Engelmann disease: failure of response to bisphosphonates: report of two cases. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 398-401.
16. Naveh Y, Ludatscher R, Alon U, et al. Muscle involvement in progressive diaphyseal dysplasia. *Pediatric* 1985; 6: 944-9.
17. el-Roiey A, Sela O, Isenberg DA, et al. The sera of patients with *Klebsiella* infections contain a common anti-DNA idio-type (16/6) Id and anti-polynucleotide activity. *Clin Exp Immunol* 1987; 67: 507-15.