

Postępująca rzekomoreumatoidalna artropatia dziecięca – czy znamy tę chorobę?

Progressive pseudorheumatoid arthropathy of childhood – do we know this disease?

Agnieszka Gazda, Beata Kołodziejczyk, Lidia Rutkowska-Sak, Elżbieta Hernik, Izabela Szczygielska

Klinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

Słowa kluczowe: postępująca rzekomoreumatoidalna artropatia dziecięca, postępująca rzekomoreumatoidalna dysplazja, dysplazja kręgosłupowo-nasadowa z postępującą artropatią, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Key words: progressive pseudorheumatoid arthropathy of childhood, spondyloepiphyseal dysplasia tarda with progressive arthropathy, progressive pseudorheumatoid dysplasia, juvenile idiopathic arthritis.

Streszczenie

Postępująca rzekomoreumatoidalna artropatia dziecięca to wrodzona dysplazja szkieletowa dziedzicząca się autosomalnie recesywnie. Choroba jest wynikiem mutacji genu *WISP 3*. Pierwotnie zmiany patologiczne dotyczą chrząstki stawowej ulegającej stałej degradacji i zanikowi. Ujawniające się ok. 3.–8. roku życia objawy klinicznie przypominają młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Choroba charakteryzuje się postępującą niezapalną poliartropatią małych i dużych stawów oraz zmianami w kręgosłupie. Pojawia się poszerzenie zarysów stawów obwodowych, a następnie postępujące ograniczenia ruchomości stawów obwodowych oraz kręgosłupa. W badaniach radiologicznych stawów widoczne jest poszerzenie dystalnych części kości długich i krótkich oraz zwężenie przestrzeni stawowej i uogólniona osteoporoza. W kręgosłupie typowe są niskie, zwężające się ku przodowi trzony kręgow (platyspondylia) z nieregularnym ukształtowaniem przedniej krawędzi trzonów kręgowych oraz zwężenie przestrzeni międzykręgowych. W diagnostyce różnicowej poza młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów należy wykluczyć inne układowe zapalne choroby tkanki łącznej, młodzieńcze spondyloartropatie, mukopolisacharydozy oraz inne wrodzone dysplazje kostne.

Postępująca rzekomoreumatoidalna artropatia dziecięca (*progressive pseudorheumatoid arthropathy of childhood* – PPAC) to wrodzona dysplazja szkieletowa dziedzicząca się autosomalnie recesywnie. Choroba charakteryzuje się postępującą niezapalną poliartropatią dotyczącą zarówno

Summary

Progressive pseudorheumatoid arthropathy of childhood (PPAC) is an inherited autosomal recessive skeletal dysplasia. The disease is associated with mutations of the gene *WISP 3*. Primarily it is a disorder of articular cartilage, followed by degeneration and loss of articular cartilage. The initial clinical symptoms, which usually appear between 3 and 8 years of age, are similar to the symptoms of juvenile idiopathic arthritis. The main features are progressive, non-inflammatory arthropathy of minor and major joints and changes in the spine. Gradually there occurs enlargement of joints, then progressive restriction of joint and spine mobility. Radiographic imaging, the most important for diagnosis, revealed widened epiphyses and metaphyses of bones, generalized osteoporosis of bones, and narrowing of articular spaces. In the spine platyspondyly and narrow intervertebral disc spaces are typical. In differential diagnosis it is essential to exclude juvenile idiopathic arthritis, but also other connective tissue diseases, spondyloarthropathies, mucopolysaccharidoses, and inherited bone dysplasias.

małych, jak i dużych stawów oraz postępującymi zmianami w kręgosłupie. Pierwotnie zmiany patologiczne dotyczą chrząstki stawowej. Choroba klinicznie w pierwszych latach przypomina młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), co uwzględniono w jej nazwie.

Adres do korespondencji:

lek. Agnieszka Gazda, Klinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, e-mail: agnieszka.gazda@ir.ids.pl

Praca wpłynęła: 06.12.2013 r.

W 1983 r. Spranger po raz pierwszy opisał 5 przypadków choroby, którą nazwał postępującą rzekomoreumatoidalną artropatią dziecięcą [1]. Wcześniej opisywano chorych z podobnymi objawami, stosując różną nomenklaturę. Wynne-Davie w 1982 r. użył nazwy dysplazja kręgosłupowo-nasadowa z postępującą artropatią (*spondyloepiphyseal dysplasia tarda with progressive arthropathy* – SEDT-PA), gdyż zmiany radiologiczne w zakresie kręgosłupa są podobne do zmian w dysplazji kręgosłupowo-nasadowej późnej (*X-linked spondyloepiphyseal dysplasia tarda* – SEDT) [2]. W literaturze można również spotkać nazwę postępująca rzekomoreumatoidalna dysplazja (*progressive pseudoreumatoid dysplasia* – PPRD lub PPD) [3].

W 1997 r. podczas rewizji Międzynarodowego Nazewnictwa i Klasyfikacji Osteochondrodysplazji (*International Nomenclature and Classification of Osteochondrodysplasias*) PPAC została umieszczona jako choroba autosomalna recesywna w grupie 10 – jako *other spondyloepi-(meta)-physeal dysplasias* [3, 4].

Choroba występuje rzadko, wg danych z Wielkiej Brytanii szacowana zapadalność to 1/mln. Częściej obserwowana jest na Bliskim Wschodzie, w rejonie Zatok Perskiej, w krajach basenu Morza Śródziemnego, zwłaszcza w Turcji, ale nie ma dokładnych danych epidemiologicznych [2].

Podłoże genetyczne choroby

Choroba jest wynikiem mutacji genu *WISP 3* (OMIM 603400), który koduje indukowane Wnt1 białko sygnalizacyjne 3, nazywane białkiem *WISP 3* [3, 4]. Gen *WISP 3* mieszczący się na ramieniu długim chromosomu 22 reguluje syntezę kolagenu typu II oraz agrekanu (dwóch głównych składników chrząstki stawowej) przez chondrocyty. Mutacje genu *WISP 3* prowadzą do utraty funkcji białka *WISP 3* odgrywającego rolę w homeostazie chrząstki oraz w procesie wzrastania postnatalnego i prowadzą do zmian degeneracyjnych stawów.

Patomorfologia

Stała degeneracja oraz utrata chrząstki stawowej są głównymi zmianami patologicznymi stwierdzanymi w PPAC. Chondrocyty stawowe, dominujące wśród elementów morfotycznych chrząstki stawowej, w PPAC charakteryzują się wzmożoną aktywnością proliferacyjną i obniżoną zdolnością do apoptozy w stosunku do chondrocytów stawowych osób zdrowych. Nieprawidłowe polimorficzne chondrocyty z piknotycznym jądrem, dużymi ciałkami Golgiego, poszerzonymi zbiornikami siateczki endoplazmatycznej oraz olbrzymimi wakuolami gromadzą się w formy przypominające gniazda, zaburzony jest prawidłowy kolumnowy układ chon-

drocytów w warstwie promienistej chrząstki stawowej. Włókna kolagenowe substancji międzykomórkowej chrząstki mają zmienioną strukturę oraz różną grubość [1]. Utrata prawidłowej funkcji chondrocytów prowadzi do poszerzenia dystalnych części kości, widocznego w badaniach radiologicznych, i koresponduje z klinicznie stwierdzanym poszerzeniem zarysów stawów oraz powoduje zaburzenia wzrastania.

Obraz kliniczny

Pierwsze objawy choroby pojawiają się między 3. a 8. rokiem życia. W przedstawionych w piśmiennictwie opisach przypadków do pierwszych objawów należą: uogólnione osłabienie, trudności w chodzeniu, łatwe męczenie się dziecka oraz nieprawidłowy (kaczkowy) chód [1, 3]. W godzinach rannych może wystąpić sztywność stawów obwodowych oraz kręgosłupa szyjnego. U 15% pacjentów na początku choroby występują dolegliwości bólowe, najczęściej dotyczą one stawów biodrowych. W późniejszym okresie choroby dolegliwości bólowe występują częściej, są to bóle podudzi, ud i stawów, głównie po wysiłku. Najistotniejsze objawy choroby to postępujące ograniczenia ruchomości wielu stawów obwodowych oraz kręgosłupa. Zajęte są stawy śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe i dalsze rąk, a także stawy duże – biodrowe, łokciowe, nadgarstkowe, kolanowe.

W badaniu fizykalnym w początkowej fazie choroby stwierdza się uogólnione osłabienie siły mięśni, w dalszym przebiegu choroby dominuje poszerzenie zarysów stawów. W odróżnieniu od chorób zapalnych stawów nie obserwuje się zaczerwienienia, wzmożonego ucieplenia skóry nad zajętymi stawami czy wysięków w stawach. W dalszym przebiegu choroby nasila się sztywność stawów, powstają przykurcze zgięciowe stawów, co prowadzi do ograniczenia ich ruchomości, aż do ich całkowitego unieruchomienia i niepełnosprawności chorych. Równocześnie postępują zmiany w kręgosłupie, dochodzi do ograniczenia ruchomości – początkowo w odcinku szyjnym, następnie w pozostałych odcinkach kręgosłupa. Wynikiem zajęcia przez proces chorobowy kręgosłupa jest skrócenie tułowia i niski wzrost chorych (140–150 cm), a także skrócenie szyi, patologiczna kifoza piersiowa czy lordoza lędźwiowa, rzadziej skolioza. Typowy wygląd młodych dorosłych z PPAC to kifotyczna wada postawy z przykurczami w stawach łokciowych, kolanowych oraz kamptodaktylią.

W wieku dorosłym u chorych z PPAC wtórnie do zmian degeneracyjnych chrząstki stawowej może wystąpić zapalenie stawów oraz zmiany zwyrodnieniowe.

U pacjentów w 3. lub 4. dekadzie życia obserwowano niekiedy zwapnienia okołostawowe (w stawach

łokciowych, kolanowych, biodrowych) oraz osteofity, co może nasilać dolegliwości bólowe stawów [5].

Dotychczas w przebiegu PPAC nie opisano zmian chorobowych spoza układu kostno-stawowego. Rozwój umysłowy chorych jest prawidłowy.

Badania dodatkowe

U chorych z postępującą rzekomoreumatoidalną artropatią dziecięcą w badaniach laboratoryjnych nie stwierdza się odchyień od normy. Wskaźniki ostrego procesu zapalnego są prawidłowe, prawidłowy jest również obraz morfologii krwi. U większości chorych aktywność enzymów mięśniowych nie odbiega od normy. W nielicznych przypadkach w początkowej fazie choroby obserwowano miernie podwyższoną aktywność enzymów wskaźnikowych uszkodzenia mięśni. Nie stwierdza się obecności przeciwciał przeciwjądrowych ani czynnika reumatoidalnego.

Podstawowymi badaniami diagnostycznymi są badania obrazowe – badanie radiologiczne oraz rezonans magnetyczny. W zakresie zajętych stawów widoczne jest poszerzenie dystalnych części kości beleczkowych długich i krótkich oraz zwężenie przestrzeni stawowej. Dotyczy to zwłaszcza paliczków proksymalnych i dystalnych rąk, stóp, nasad kości udowych i piszczelowych. Charakterystyczne są zmiany w obrębie stawu biodrowego, występuje zwężenie szpary stawowej, skrócenie i poszerzenie szyjki kości udowej, powiększenie głowy kości udowej, powierzchnia stawowa głowy kości udowej oraz panewki może mieć nieregularny kształt, niekiedy z obecnością zmian torbielowatych (biodro szpotawe). W obrębie stawu kolanowego poza poszerzeniem nasad kości tworzących staw obserwowano także zwężenie szpary stawowej oraz osteoporozę przystawową.

W badaniach radiologicznych nie stwierdza się natomiast zmian nadżerkowych w stawach. Zmiany radiologiczne w kręgach ujawniają się w późnym dzieciństwie i często to one ukierunkowują diagnostykę w stronę PPAC. Typowe są niskie, zwężające się ku przodowi trzonny kręgow (platyspondylia) z nieregularnym ukształtowaniem przedniej krawędzi trzonów kręgowych (owalnym, klinowatym lub w kształcie „otwartego dzioba ptasiego”) oraz zwężenia przestrzeni międzykręgowych. Zmiany dotyczą zwłaszcza odcinka piersiowo-lędźwiowego kręgosłupa. W badaniach radiologicznych może być widoczna uogólniona osteoporoza. W diagnostyce różnicowej zmian w kręgosłupie istotną rolę odgrywają badania metodą rezonansu magnetycznego.

Badanie ultrasonograficzne jest pomocne w diagnostyce różnicowej zmian stawowych. Ze względu na występowanie u pacjentów z PPAC uogólnionej osteoporozy konieczne jest badanie gęstości kości.

Potwierdzeniem rozpoznania są badania genetyczne z oznaczeniem mutacji genu *WISP 3*. Obecnie znanych jest ponad 20 mutacji genu *WISP 3* u chorych z PPAC.

Postępująca rzekomoreumatoidalna artropatia dziecięca wzbudza zainteresowanie reumatologów dziecięcych z uwagi na podobieństwo objawów klinicznych do układowych zapalnych chorób tkanki łącznej.

W początkowej fazie choroby objawy w postaci zaburzeń chodzenia, łatwego męczenia się czy osłabienia mięśni wymagają różnicowania z zapaleniem wielomięśniowym oraz innymi niezapalnymi chorobami nerwowo-mięśniowymi. W badaniu neurologicznym u chorych z PPAC można stwierdzić niewielkie osłabienie siły mięśni. Aktywność enzymów mięśniowych jest prawidłowa, choć w nielicznych przypadkach opisano niewielkie zwiększenie aktywności aminotransferaz i fosfokinazy kreatynowej. Badanie elektromiograficzne nie odbiega od normy, a w biopsji mięśnia obraz histopatologiczny jest prawidłowy lub wykazuje niewielkie zmiany niespecyficzne. Istotny może być także brak poprawy klinicznej u chorych z PPAC po zastosowaniu steroidoterapii [1]. Brak zajęcia narządów wewnętrznych, prawidłowe wskaźniki zapalne, brak przeciwciał przeciwjądrowych pozwalają na wykluczenie toczenia rumieniowatego układowego, mieszanej choroby tkanki łącznej i innych układowych zapalnych chorób tkanki łącznej.

W dalszym przebiegu choroby zmiany w zakresie stawów obwodowych – sztywność, bóle, ograniczenia ruchomości, przykurcze oraz poszerzenia zarysów stawów – wymagają w pierwszej kolejności różnicowania z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, przede wszystkim z MIZS o początku wielostawowym. W piśmiennictwie istnieją opisy przypadków pacjentów z PPAC, u których mylnie ustalano rozpoznanie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub z powodu współistniejących zmian w kręgosłupie rozpoznawano młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i chorobę Scheuermanna. U niektórych chorych z powodu błędnego rozpoznania przez wiele lat stosowano leczenie przeciwzapalne lub immunosupresyjne, nie uzyskując poprawy klinicznej [1, 6].

W odróżnieniu od MIZS, w PPAC w badaniu przedmiotowym nie stwierdza się zapalenia stawów ani nieprawidłowości ze strony narządów wewnętrznych, prawidłowe są wskaźniki ostrego procesu zapalnego, płyn stawowy nie ma charakteru zapalnego, nie ma cech zapalenia stawów w badaniach obrazowych, również w biopsji błony maziowej nie stwierdza się zmian zapalnych. Brak odpowiedzi na leczenie przeciwzapalne w PPAC może być dodatkową wskazówką w diagnostyce różnicowej tych chorób.

W diagnostyce różnicowej PPAC należy uwzględnić także młodzieńcze spondyloartropatie, przeciwko któ-

rym przemawia wczesny początek choroby, odmienna lokalizacja zajętych stawów, brak zajęcia stawów krzyżowo-biodrowych u chorych z PPAC, częstsze zajęcie szyjnego odcinka kręgosłupa, brak antygenu HLA-B27.

Diagnostyka różnicowa PPAC wymaga także wykluczenia mukopolisacharydoz (MPS). Znamienne dla tych chorób jest występowanie objawów spoza układu kostno-stawowego oraz zmiany w badaniach radiologicznych typu *dysostosis multiplex*. Ostateczne potwierdzenie bądź wykluczenie MPS wymaga oznaczenia wydalania w moczu glikozaminoglikanów lub wykonania testów enzymatycznych dla mukopolisacharydoz typu I, II, IV i VI.

Od innych wrodzonych dysplazji PPAC odróżnia prawidłowy wzrost prenatalny, niezaburzona morfogeneza oraz prawidłowy rozwój fizyczny dziecka w pierwszych latach życia – do czasu wystąpienia objawów choroby. Szczególne podobieństwo PPAC do dysplazji kręgosłupowo-nasadowej późnej (*X-linked spondyloepiphyseal dysplasia tarda* – SEDT), od której wzięta nazwę, wymaga wyjątkowej uwagi. SEDT ujawnia się ok. 5.–10. roku życia spowolnieniem wzrostu kręgosłupa, widocznym w badaniu rentgenowskim spłaszczeniem trzonów kręgowych oraz bolesnym zapaleniem kości i stawów z ograniczeniem ruchomości dużych stawów, zwłaszcza stawu biodrowego. W odróżnieniu od PPAC nie dochodzi do zajęcia małych stawów rąk i stóp.

Z praktycznego punktu widzenia należy podkreślić, że postępująca rzekomoreumatoidalna artropatia dziecięca często jest mylona z MIZS. Ustalenie rozpoznania PPAC bywa trudne, niekiedy diagnoza jest stawiana dopiero po latach obserwacji [7].

Autorki deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Springer J, Albert C, Schelling E, et al. Progressive pseudorheumatoid arthritis of childhood (PPAC) a hereditary disorder simulating rheumatoid arthritis. *Eur J Pediatr* 1983; 140: 34-40.
2. Wynne-Davies R, Hall C, Ansell BM. Spondylo-epiphysial dysplasia tarda with progressive arthropathy. A "new" disorder of autosomal recessive inheritance. *J Bone Joint Surg Br* 1982; 64: 442-445.
3. Jun Y, Hui-Wen Z, Wen-Juan Q, et al. Patients with progressive pseudorheumatoid dysplasia: from clinical diagnosis to molecular studies. *Mol Med Rep* 2012; 5: 190-195.
4. Online Mendelian Inheritance in Man OMIM, Johns Hopkins University Baltimore, MD. MIM Number 208230: 8/27/1099: World Wide Web URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
5. Segarra NG, Mittaz L, Campos-Xavier AB, et al. Diagnostic Challenge of Progressive pseudorheumatoid dysplasia (PPRD): a review of clinical features, radiographic features and WISP 3 mutations in 63 affected individuals. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012; 160C: 217-229.
6. Cogulu P, Ozkinay F, Ozkinay C, et al. Progressive pseudorheumatoid arthropathy of childhood. *Indian J Pediatr* 1999; 66: 455-460.
7. Cefle A, Cefle K, Tunacl M, et al. A case of progressive pseudorheumatoid arthropathy of childhood with the diagnosis delayed to the fifth decade. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1306-1309.