

Spondylopatia ochronozowa u 5-letniego chłopca – opis przypadku

Ochronotic spondylosis of 5 years old boy – a case report

Lidia Rutkowska-Sak¹, Iwona Słowińska², Beata Kołodziejczyk¹

¹Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Anna Maria Romicka

²Klinika Reumoortopedii Instytutu Reumatologii, kierownik Kliniki doc. dr hab. med. Paweł Małydyk, dyrektor Instytutu Reumatologii prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

Słowa kluczowe: alkaptonuria, ochronoza, dzieci.

Key words: alkaptonuria, ochronotic changes, children.

Streszczenie

Alkaptonuria jest rzadkim schorzeniem, spowodowanym wrodzonym niedoborem oksydazy kwasu homogentyzynowego, dziedziczonym w sposób autosomalny recesywny. Gromadzenie się polimerów kwasu homogentyzynowego powoduje ciemnienie moczu i ochronozę.

Przedstawiono 12-letnią obserwację choroby u obecnie 17-letniego chłopca z ochronozą, objawiającą się zwapnieniem krążków międzykręgowych kręgosłupa. Omówiono obraz kliniczny, możliwości diagnostyczne i leczenie alkaptonurii.

Alkaptonuria jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, której przyczyną jest zaburzenie przemiany aminokwasów aromatycznych – fenyloalaniny i tyrozyny – spowodowane niedoborem produkowanego w wątrobie i nerkach enzymu – oksydazy kwasu homogentyzynowego. W wyniku tego kwas homogentyzynowy nie ulega dalszym przemianom i w zwiększonej ilości jest wydalany z moczem lub w postaci polimeru odkłada się w tkankach [1]. Przyczyną niedoboru enzymu jest mutacja (wykryto ponad 80 jej rodzajów) genu odpowiedzialnego za jego syntezę, zlokalizowanego w 3. chromosomie (3q2) [2, 3].

Alkaptonuria – opisywana już w 1584 r. przez Sariboniusa oraz w 1649 r. przez Lusitanusa – została nazwana w 1859 r. przez Boedeckera, który terminem al-

Summary

Alkaptonuria is a rare disorder caused by congenital homogentisate oxidase deficiency of recessive inheritance. Homogentisate polymers are accumulated and manifested with urine darkening and ochronosis.

A 12 years case history of a boy aged 17 with intervertebral disc calcification intractable ochronosis is presented. The clinical picture, diagnostic and therapeutic possibilities are described.

kapton określił substancję odpowiedzialną za czernienie moczu chorych po dodaniu ługu. Substancję tę w 1891 r. wyizolowali i nazwali kwasem homogentyzynowym Wolkhof i Bauman. W 1866 r. chorobę pod nazwą ochronozy opisał Virchow. Albrecht w 1902 r. stwierdził współzależność alkaptonurii i ochronozy, a Garrod, również w 1902 r., określił genetyczne uwarunkowanie tej choroby [4, 5].

Alkaptonuria jest chorobą bardzo rzadką, jej endemiczne ogniska wykryto jedynie na Słowacji. W Polsce do 1980 r. zarejestrowano 39 przypadków tej choroby, w tym 13 z okolic sąsiadujących ze Słowacją [1, 6]. W 2003 r. Matuszewska i wsp. podali opis alkaptonurii u 2 braci, mieszkańców północno-wschodnich terenów Polski. Choroba występuje 2-krotnie częściej u mężczyzn, częściej u dzieci rodziców spokrewnionych ze sobą [7].

Adres do korespondencji:

doc. dr hab. med. Lidia Rutkowska-Sak, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. E. Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

Praca wpłynęła: 17.10.2005 r.

W przebiegu alkaptonurii odkładanie się polimerów kwasu homogentyzynowego w postaci pigmentu w tkankach powoduje ich brunatne zabarwienie (ochronoza). Ponadto odkładanie się polimerów w chrząstce stawowej, poprzez wiązanie się z włóknami kolagenu, powoduje występowanie zmian zwyrodnieniowo-wytwórczych w układzie kostno-stawowym. Artropatia dotyczy początkowo przeważnie stawów kręgosłupa, znacznie później stawów obwodowych. Wczesne zmiany w kręgosłupie najczęściej występują w 3.–4. dekadzie życia, zajęcie stawów obwodowych następuje ok. 10 lat później [8, 9].

Przedstawiamy opis spondylopatii ochronozowej, której pierwsze objawy wystąpiły u chłopca w 5. roku życia, ze względu na to, że w dostępnym piśmiennictwie nie znalazłyśmy przypadku tak wczesnego wystąpienia zmian w kręgosłupie w przebiegu alkaptonurii.

Opis przypadku

Pacjent, R.R., 9-letni chłopiec; rodzice młodzi, zdrowi, niespokrewnieni ze sobą. Urodzony z ciążą III prawidłowej, porodu III, fizjologicznego, o czasie, w stanie ogólnym dobrym, ocenionym na 9 punktów w skali Apgar.

W wywiadzie rodzinnym nie ujawniono chorób uwarunkowanych genetycznie w 2 pokoleniach. Starsze i młodsze rodzeństwo jest zdrowe. Rodzina mieszka na południu Polski.

Rozwój psychomotoryczny chłopca jest prawidłowy. Chłopiec był szczepiony wg kalendarza szczepień, przebył różyczkę w wieku 3 lat, miał częste infekcje górnych dróg oddechowych. W 5. roku życia chłopiec zaczął skarżyć się na bóle kręgosłupa szyjnego, niezależnie od wysiłku i pory dnia. Bóle powodowały przymusowe ustawienie głowy, szyi i okolicy łopatek, sugerując kręcz szyi. Dolegliwości wiązano z przebyciem kilka miesięcy wcześniej urazem – chłopiec spadł z huśtawki.

Stosowano doraźnie niesteroidowe leki przeciwpalne i leki przeciwbólowe. Dolegliwości bólowe przejściowo ustępowały, jednak w czasie nawrotów, po 1–2 latach, zaczęły obejmować kręgosłup piersiowy i lędźwiowy.

Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych, wykonywanych wielokrotnie w tym okresie, nie wykazywały odchylenia od normy. Badań obrazowych nie wykonywano. Po 4 latach od wystąpienia pierwszych dolegliwości, z powodu ich stopniowego nasilania się, chłopiec był hospitalizowany w szpitalu rejonowym.

W badaniu przedmiotowym z odchylenia od normy stwierdzono: przymusową pozycję ciała z przodopochyleniem tułowia, ograniczenie ruchomości i znaczną bolesność przy ruchach, bez bolesności uciskowej kręgosłupa szyjnego i piersiowego, zwiększoną lordo-

zę szyjną, pogłębienie kifozy piersiowej oraz lewostronną skoliozę.

W wykonanych badaniach diagnostycznych z krwi obwodowej nie stwierdzono podwyższonych wskaźników laboratoryjnych ostrego procesu zapalnego. Wyniki testów na obecność czynnika reumatoidalnego były ujemne, nie stwierdzono także przeciwciał przeciwdrożdżycowych. Obecny był antygen HLA-B27. W obrazie radiologicznym stwierdzono centralne zwapnienie krążków międzykręgowych na poziomie Th₂ – Th₃ – Th₄ oraz Th₆ – Th₇ – Th₈. Obraz stawów krzyżowo-biodrowych był prawidłowy. W badaniu okulistycznym i neurologicznym nie wykazano odchylenia od normy. W leczeniu zastosowano diklofenak (Majamil) 2 razy 25 mg.

Chłopca z podejrzeniem młodzieńczej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa skierowano na dalsze leczenie do Kliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii w Warszawie. Przy przyjęciu do Kliniki stan ogólny chłopca był dobry, wzrost i masa ciała prawidłowe. Pacjent nie zgłaszał dolegliwości bólowych. W badaniu przedmiotowym poza lewostronną skoliozą – bez odchylenia od normy. Wyniki laboratoryjnych badań krwi obwodowej, poza eozynofilią w morfologii krwi, nie wykazały odchylenia od normy, zarówno we wskaźnikach procesu zapalnego, jak i parametrach aktywności immunologicznej. Gospodarka wapniowo-fosforowa była prawidłowa.

Obraz radiologiczny kręgosłupa sugerował podejrzenie ochronozy (Zakład Radiologii Instytutu Reumatologii – dr Włodzimierz Leo). Rozpoznanie próbowano potwierdzić badaniem krwi i moczu na obecność kwasu homogentyzynowego (Instytut Matki i Dziecka w Warszawie – dr Maria Nowacka i mgr Irena Nowaczewska). Stwierdzono podwyższenie stężenia kwasu homogentyzynowego tylko w moczu (162 mg/dl w DZM). Za pomocą USG nerek nie wykazano cech kamicy nerkowej. Obraz serca w badaniu echokardiograficznym nie odbiegał od normy. Podczas hospitalizacji stwierdzono cechy atopii w postaci bronchitu spastycznego oraz świądu skóry i obrzęku tkanki podskórnej po dożylnym podaniu hydrokortyzonu.

Chłopca wypisano do domu z podejrzeniem ochronozy, z zaleceniem przestrzegania diety ubogobiałkowej oraz przyjmowania witaminy C w tabletkach od 300 do 600 mg/dobę, w dawkach narastających, z okresami przerwy. Chłopiec otrzymał zalecenie następnej hospitalizacji za pół roku, ewentualnie wcześniej, w razie ponownego wystąpienia dolegliwości bólowych ze strony kręgosłupa lub stawów.

Chłopiec był przyjęty ponownie, bez dolegliwości, bez zmian przedmiotowych ze strony tkanek powierzchniowych, narządów wewnętrznych, stawów i kręgosłupa, poza utrzymującą się niewielką lewo-

stronną skoliozą. Stwierdzono prawidłowy przyrost wzrostu i masy ciała. Stężenie kwasu homogentyzynowego w surowicy wynosiło 15,7 $\mu\text{mol/l}$, dobowe wydalanie kwasu homogentyzynowego w moczu wynosiło 3799,7 mg w DZM. Potwierdzono rozpoznanie alkaptonurii i ochronozy.

Matka dziecka przyznała, że z powodu dobrego samopoczucia chłopca nie przestrzegła diety ubogobiałkowej oraz rzadko podawała mu preparaty kwasu askorbinowego. Nie stwierdziła nigdy ciemnego zabarwienia moczu. Matkę pouczono o konieczności terapii i zalecono kontrolę za rok.

Chłopiec został przyjęty ponownie do Kliniki po upływie 1,5 roku, nadal nie zgłaszał żadnych dolegliwości, wzrost i masa ciała były w normie dla wieku, nie wykryto zmian patologicznych badaniem przedmiotowym, nie stwierdzono też skoliozy. Obraz kręgosłupa piersiowego na zdjęciu radiologicznym nie wykazywał różnic w stosunku do obrazu sprzed 3 lat. W badaniu rezonansu magnetycznego uwidoczniło się zwapnienia w obrębie jąder miażdżystych krążków międzykręgowych, przy prawidłowym obrazie rdzenia w odcinku piersiowym kręgosłupa. Zmiany występowały na poziomie Th₂ – Th₃ – Th₄ oraz Th₆ – Th₇ – Th₈ (ryc. 1–2).

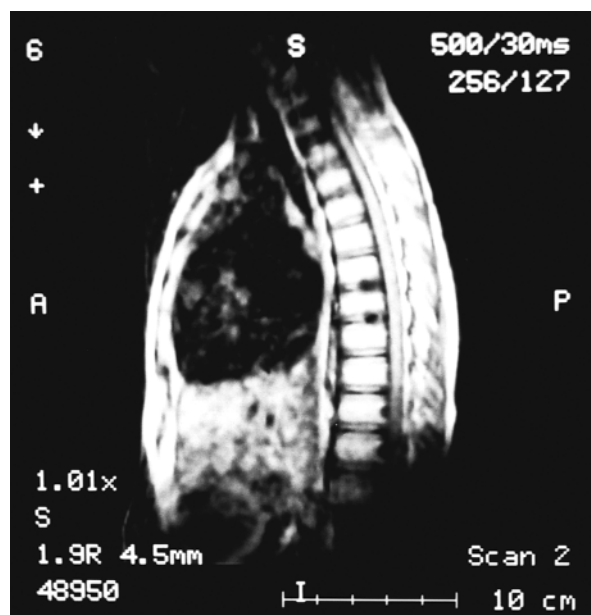
Stężenie kwasu homogentyzynowego w surowicy wynosiło 5 $\mu\text{mol/l}$, wydalanie dobowe w moczu – 4,27 mg. Wartości te uznawane są za śladowe. Chłopiec pozostawał pod opieką ambulatoryjną jeszcze przez 2 lata.

Obecnie minęło 8 lat od pierwszej hospitalizacji w Instytucie Reumatologii, a 12 lat od pierwszych objawów choroby. Chłopiec ma 17 lat. Matka nie wyraziła zgody na wykonanie u chłopca badań kontrolnych. Według słów matki syn nie zgłasza żadnych dolegliwości bólowych. Jest wysoki, silny, sprawny. Uprawia sport. Nie ma zmian skórnych ani dolegliwości ze strony kręgosłupa i stawów obwodowych. Przestrzega diety ubogobiałkowej, stosuje kurację kwasem askorbinowym przez kilka miesięcy w roku po 300 mg/dobę.

Omówienie

Pierwsze objawy alkaptonurii pojawiają się tuż po urodzeniu – mocz dziecka pozostawiony na powietrzu i dłużej na pieluszcze brunatnieje [7].

Interesujące, że matka naszego pacjenta nigdy nie obserwowała takich objawów u dziecka. Zważywszy na to, że ciemne zabarwienie moczu pojawia się po dodaniu alkalizującego mydła, proszku lub utleniając się na powietrzu – objawy nie występowały lub były bardzo słabo wyrażone. Jest to zgodne z obserwacjami innych autorów; najczęściej alkaptonuria rozpoznawana jest dopiero po pojawieniu się ochronozy stawowej. U ok. 50% chorych na alkaptonurii polimery kwasu homogentyzynowego odkładają się w tkankach, powodując ich ochrowe zabarwienie. Brunatny barwnik może się gromadzić w gruczołach potowych skóry twarzy, dołów pachowych, pachwin, ale także w warstwach oka, ucha, płatkach za-



Ryc. 1. i 2. NRM, zwapnienia w obrębie jąder miażdżystych kręgosłupa piersiowego (Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie).

Fig. 1 and 2. NRM, nucleus pulposus thoracic spine calcification (Institute of Psychoneurology, Warsaw).

stawek serca, wśierdzu, dużych tętnicach i unaczynionych narządach. Złogi polimeru, poza przebarwieniami, mogą powodować zwężenie zastawek aorty, kamicę gruczołu krokowego z jego przerostem i zatrzymaniem moczu oraz bardzo rzadko zaburzenia czynności nerek, płuc, tarczycy, zaburzenia wzroku i słuchu [10]. U opisanego chorego dostępnymi metodami badawczymi podczas kilkuletniej obserwacji nie stwierdzono żadnej z opisanych zmian podczas kilkuletniej obserwacji.

Odkładanie się polimerów kwasu homogentzynowego w chrząstkach stawów powoduje niszczenie chrząstki i powstawanie zwapnień [11]. U obserwowanego chłopca nie występowały zmiany w stawach obwodowych.

Odkładanie się pigmentu w obrębie krążków międzykręgowych może stopniowo zniszczyć krążek, a nawet uszkodzić powierzchnie kręgow. Zmiany zwykle początkowo dotyczą lędźwiowego odcinka kręgosłupa [12]. W przypadku opisanego przez nas chorego zmiany pierwotnie były zlokalizowane w odcinku piersiowym kręgosłupa, jedynie odczyn bólowy sugerował zajęcie pozostałych odcinków kręgosłupa.

Charakterystyczną cechą spondylopatii ochronozowej jest stopniowe zmniejszanie się wzrostu. U opisanego chorego udało się tego uniknąć, co miało szczególne znaczenie ze względu na wiek dziecka i okres rozwoju.

Badania antygenów zgodności tkankowej wykazały częste występowanie u chorych z alkaptonurią genu *HLA-B27*, co stwierdzono także u leczonego przez nas chłopca. Płeć dziecka usposobiła do bardziej burzliwego i wczesnego początku choroby. Uwarunkowanie to podkreślają zgodnie inni autorzy [13].

Bardzo korzystny wpływ na stan opisanego chorego miało zastosowanie diety ubogobiałkowej oraz leczenie kwasem askorbinowym, po opanowaniu dolegliwości bólowych za pomocą niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Wynika to z faktu, że dieta ubogobiałkowa powoduje zmniejszone wytwarzanie kwasu homogentzynowego, a kwas askorbinowy zmniejsza wiązanie kwasu homogentzynowego w tkankach. Wielu autorów podkreśla jednakże korzystny wpływ tego rodzaju leczenia jedynie w wieku rozwojowym i całkowitą nieskuteczność takiego postępowania u dorosłych chorych [14, 15].

Otwarta pozostaje kwestia dalszego przebiegu choroby u chłopca i niepokojące bagatelizowanie przez rodziców konieczności badań kontrolnych.

Piśmiennictwo

1. Kawenoki-Minc E, Zabokrzycki J. Artropatia ochronozowa. W: Choroby narządu ruchu. Reumatologia kliniczna, red. W. Brühl. PZWL, Warszawa 1969: 525-8.

2. Pollak MR, Chon YH, Cedra JJ, et al. Homozygosity mapping of the gene for alkaptonuria to chromosome 3q2. *Nat Genet* 1993; 5: 201-4.
3. Gehring A, Schmidt SR, Müller CR, et al. Molecular defects in alkaptonuria. *Cytogenet Cell Genet* 1997; 76: 14-16.
4. Schumacher HR. Ochronosis, hemochromatosis, and Wilson's diseases. In: *Arthritis and allied conditions*. Koopman WJ (ed.). Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2001: 2435-47.
5. Garrod AE. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet* 1902; ii: 1616-20.
6. Tomaszewski L. Alkaptonuria – ochronoza w Polsce: stan do roku 1980. *Pol Tyg Lek* 1987; 18: 531.
7. Matuszewska E, Kaczmarski M, Wasilewska J i wsp. Alkaptonuria – rzadka choroba metaboliczna. Rozpoznanie rodzinne u dwojga dzieci. *Merkuriusz Lekarski* 2003; 83: 444-6.
8. Mackiewicz S, Zimmermann-Górska I. *Reumatologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995: 187-9, 283-4.
9. Hamdi N, Cooke TD, Hassan B. Ochronotic arthropathy: case report and review of the literature. *Int Orthop* 1999; 23: 122-5.
10. Van Offel JF, De Clerck LS, Franc LM, et al. The clinical manifestations of ochronosis: a review. *Acta Clin Belg* 1995; 50: 358-62.
11. Selvi E, Manganeli S, Mannoni A, et al. Chronic ochronotic arthritis: clinical, arthroscopic, and pathologic findings. *J Rheumatol* 2000; 27: 2272-74.
12. Reddy DR, Prasad VS. Alkaptonuria presenting as lumbar disc prolapse: case report and review of literature. *Spinal Cord* 1998; 36: 523-4.
13. Poured MR. HLA antigens and alkaptonuria. *J Rheumatol Suppl* 1977; 3: 97-100.
14. Pradeep JK, Kehinde EO, Daar AS. Symptomatic response to ascorbic acid. *Br J Urol* 1996; 77: 319-20.
15. de Haas V, Carbasius Weber EC, de Klerk JB, et al. The success of dietary protein restriction in alkaptonuria patients is age-dependent. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21: 791-8.