

Agnieszka Jurecka<sup>1</sup>, Agnieszka Rózdżyńska<sup>2</sup>, Jolanta Marucha<sup>1</sup>,  
Barbara Czartoryska<sup>3</sup>, Anna Tylki-Szymańska<sup>1</sup>

Received: 22.04.2010

Accepted: 23.05.2010

Published: 30.09.2010

## Mukopolisacharydoza typu VI (choroba Maroteaux-Lamy'ego) – opis przypadku

Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome)

– a case report

<sup>1</sup> Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie.

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska

<sup>2</sup> Pracownia Antropologii, Klinika Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie.

Kierownik Pracowni: dr n. biol. Elżbieta Arasimowicz

<sup>3</sup> Zakład Genetyki, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie.

Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Małgorzata Bednarska-Makaruk

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

Praca finansowana ze środków własnych

### Streszczenie

Mukopolisacharydoza typu VI (MPS VI, choroba Maroteaux-Lamy'ego, zespół Maroteaux-Lamy'ego, OMIM 253200) należy do grupy lizosomalnych chorób spichzeniowych (LChS) i jest spowodowana deficytem aktywności arylosulfatazy B (4-sulfataza N-acetylogalaktozaminy, ARSB, EC 3.1.6.12), enzymu uczestniczącego w metabolizmie glikozoaminoglikanów (GAGs). Odkładanie się glikozoaminoglikanów (głównie siarczanu dermatanu, DS) w komórkach i tkankach całego organizmu prowadzi do uszkodzenia ich funkcji. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. MPS VI charakteryzuje się różnorodnymi objawami oraz zróżnicowanym stopniem postępu. Objawy charakteryzujące większość pacjentów to głównie zmiany szkieletowe (*dysostosis multiplex*), niskorosłość, pogrubiałe rysy twarzy, dysfunkcja zastawek serca, zmętnienie rogówki, ograniczenie ruchomości w stawach oraz niewielkie powiększenie wątroby. Dotychczas choroba została rozpoznana u około 600 pacjentów na świecie, w tym u 7 w Polsce. Jej rozpoznanie wymaga badań specjalistycznych i doświadczenia klinicznego, dlatego też diagnozowana bywa późno lub, prawdopodobnie, diagnoza bywa mylna. Największe szanse rozpoznania MPS VI na wczesnym etapie mają pediatrzy, okuliści, reumatolodzy oraz kardiolodzy. W Polsce enzymatyczna diagnostyka MPS VI jest dostępna od lat 80. Autorzy przedstawiają przypadek 16,5-letniego chłopca. Elektroforeza mukopolisacharydów w moczu wykazała obecność siarczanu dermatanu, natomiast oznaczanie aktywności ARSB w leukocytach ujawniło jej głęboki niedobór, co potwierdziło rozpoznanie MPS VI. W czerwcu 2009 roku chłopiec rozpoczął leczenie enzymatyczne rASB (rekombinowana forma arylosulfatazy B, galsulfaza). Wstępne wyniki leczenia są zachęcające.

**Słowa kluczowe:** mukopolisacharydoza typu VI, choroba Maroteaux-Lamy'ego, problemy mięśniowo-szkieletowe, sztywność stawów, leczenie enzymatyczne

### Summary

Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome, OMIM 253200) belongs to a group of lysosomal storage disorders (LSD) and is caused by deficient activity of arylsulfatase B (ARSB, EC 3.1.6.12), an enzyme involved in the metabolism of glycosaminoglycans (GAGs). The accumulation of GAG substrate (mainly dermatan sulfate, DS) in cells and tissues results in tissue and organ dysfunction. The disease is inherited in an autosomal recessive manner. MPS VI is associated with a variety of signs and symptoms and a wide variability of progression rates. During the course of the disease, patients develop skeletal changes (*dysostosis multiplex*), short stature, coarsened facial features, heart valve dysfunction, eye, corneal clouding, restricted joint range of motion and moderate hepatosplenomegaly. About 600 patients have been diagnosed worldwide, including 7 patients from Poland. Because the diagnosis of MPS VI requires diagnostic tests and clinical expe-

rience, the disease tends to be diagnosed late, or misdiagnosed. Enzymatic diagnostic for MPS VI is available in Poland since 80s. Paediatricians, ophthalmologists, rheumatologists and cardiologists play the most important role in the early diagnosis of MPS VI. Authors present a case of 16.5-year-old boy. Screening revealed the presence of dermatan sulfate and enzyme assay confirmed significantly decreased activity of ARSB. In June of 2009 the boy started enzyme replacement therapy with rhASB (recombinant form of arylsulfatase B, galsulfase) and he appears to benefit from this therapy.

**Key words:** mucopolysaccharidosis type VI, Maroteaux-Lamy syndrome, musculoskeletal problems, joint stiffness, enzyme replacement therapy

## WSTĘP

**M**ukopolisacharydoza 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<sup>(1)</sup>. Chorobę po raz pierwszy opisali francuscy lekarze Pierre Maroteaux i Maurice Lamy w 1965 roku<sup>(2)</sup>. Dotychczas została rozpoznana u około 600 pacjentów na świecie, w tym u 7 w Polsce. Autorzy przedstawiają przypadek 16,5-letniego chłopca z MPS VI.

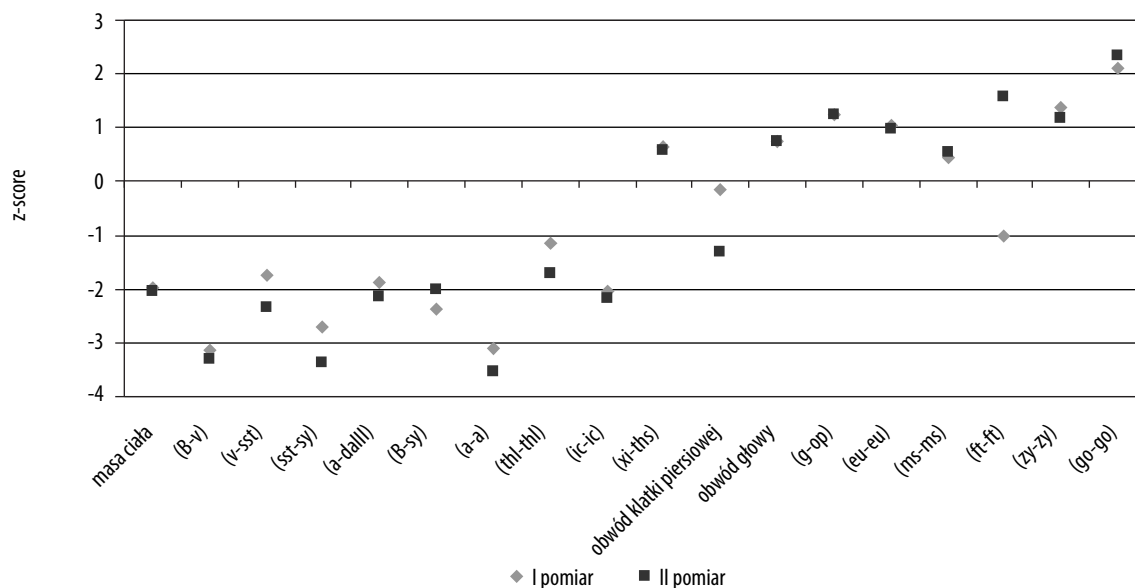
## OPIS PRZYPADKU

Chłopiec, obecnie 16,5-letni, z C-III, P-III, urodzony o czasie, w stanie dobrym (8 pkt Apgar), z masą urodzeniową 4500 g, długość 61 cm. Okres noworodkowy

i niemowlęcy przebiegał bez powikłań. Starsza siostra również miała MPS VI, zmarła w wieku 13 lat z powodu niewydolności krążenia. W 6. roku życia u chłopca ustalono rozpoznanie w ramach badania rodzinnego. Elektroforeza mukopolisacharydów w moczu wykazała obecność siarczanu dermatanu, natomiast oznaczanie aktywności ARSB w leukocytach ujawniło jej głęboki niedobór, co potwierdziło rozpoznanie MPS VI. Głównymi odchyleniami od normy w tym czasie były niewielkie zniekształcenia kostne i niedosłuch. W 9. roku życia stwierdzono pogrubienie i niedomykalność zastawki mitralnej 2. stopnia, zmniejszoną tolerancję wysiłku i pogorszenie słuchu (tabela 1). Umysłowo chłopiec rozwija się dobrze, nosi aparaty słuchowe, uczęszcza do szkoły masowej. Rozpoczął leczenie enzymatyczne w wieku 16 lat.

## BADANIE ANTROPOMETRYCZNE

U pacjenta wykonano pomiary antropometryczne zgodnie z obowiązującą techniką pomiarową. Wartości



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; ms-ms – szerokość potyliczna; ft-ft – najmniejsza szerokość czoła; zy-zy – największa szerokość twarzy; go-go – szerokość twarzy dolnej.

Rys. 1. Wartości z-score dla mierzonych cech antropometrycznych przed rozpoczęciem i po 8 miesiącach leczenia enzymatycznego

Pacjent (płeć)	1 (M)
Wiek, w którym ustalono rozpoznanie	6
Wiek obecny	16,5
Parametry antropologiczne	Niskorosłość
<b>Objawy okulistyczne</b>	
Zaburzenia widzenia/ zmętnienie rogówki	Tak
<b>Objawy ze strony układu krążenia</b>	
Choroba zastawkowa serca	Dysfunkcja zastawki mitralnej, wypadanie płatków zastawki mitralnej z niedomykalnością 4. stopnia oraz pogrubienie przegrody międzykomorowej
<b>Objawy ze strony układu oddechowego</b>	
Bezdech	Nie
<b>Objawy ze strony układu pokarmowego</b>	
Hepato(spleno)megalia	Nie
Przepuklina pępkowa/ pachwinowa	Nie
<b>Objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego</b>	
Zniekształcenie kręgosłupa	Nieprawidłowy kształt trzonów kręgowych
Sztwywność stawów	Dotyczy wszystkich stawów
Przykurcze stawów	Przykurcze w stawach obręczy barkowej i kończyny górnej
<b>Ośrodkowy/obwodowy układ nerwowy</b>	
Upośledzenie słuchu	Tak
Zespół cieśni nadgarstka	Nie

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna pacjenta z MPS VI

pomiarów zostały zestandaryzowane, jako grupa odniesienia posłużyły normy warszawskie i poznańskie<sup>(3,4)</sup>, uzyskane wartości z-score przedstawiono w tabeli 2. Chłopiec był po raz pierwszy mierzony w wieku 15 lat i 8 miesięcy. Wysokość ciała chłopca była niższa niż średnia w populacji i wynosiła 154,1 cm (rys. 1). W porównaniu z populacją dzieci zdrowych stwierdzono dysproporcje cech długościowych i szerokościowych, takie jak skrócenie długości tułowia oraz kończyn górnych i dolnych, zwężenie szerokości barków i bioder. W budowie głowy dla wieku kalendarzowego nie stwierdzono większych różnic w porównaniu z populacją. Z kolei w porównaniu z wiekiem wzrostowym wartość pomiaru obwodu głowy, jej długości i szerokości przekraczały 97. centyl. W budowie twarzy zaobserwowano zwiększoną wartość szerokości kątownej żuchwy. Kolejne pomiary wykonano 8 miesięcy później, wysokość ciała pacjenta wynosiła 155,4 cm, co odpowiada wysokości chłopca w wieku 12 lat i 4 miesięcy (rys. 1). Obserwowane wcześniej odchylenia od normy zwiększyły się lub nie uległy zmianie.

	I pomiar	II pomiar
Masa ciała	-1,96	-2,05
(B-v) Wysokość ciała	-3,13	-3,3
(v-sst) Długość głowy z szyją	-1,74	-2,34
(sst-sy) Długość tułowia	-2,71	-3,38
(a-dall) Długość kończyny górnej	-1,87	-2,13
(B-sy) Długość kończyny dolnej	-2,39	-2
(a-a) Szerokość barków	-3,09	-3,52
(thl-thl) Szerokość klatki piersiowej	-1,16	-1,72
(ic-ic) Szerokość bioder	-2,04	-2,17
(xi-ths) Głębokość klatki piersiowej	0,65	0,59
Obwód klatki piersiowej	-0,16	-1,32
Obwód głowy	0,76	0,76
(g-op) Długość głowy	1,24	1,24
(eu-eu) Szerokość głowy	1,05	0,98
(ms-ms) Szerokość potyliczna	0,44	0,56
(ft-ft) Najmniejsza szerokość czoła	-1,03	1,59
(zy-zy) Szerokość jarzmowa żuchwy	1,38	1,17
(go-go) Szerokość kątowna żuchwy	2,09	2,34

Tabela 2. Wartości z-score dla mierzonych cech antropometrycznych

Stan odżywienia oceniony na podstawie wartości wskaźnika BMI, wskaźnika Cole'a oraz pomiaru fałdów skórno-tłuszczowych mieścił się w granicach normy zarówno przy pierwszym, jak i przy drugim pomiarze.

### OCENA ZAKRESU RUCHOMOŚCI STAWÓW

Pacjenta oceniano pod kątem ruchomości stawów barkowych, łokciowych, nadgarstkowych oraz stawów biodrowych i kolanowych. Ruchomość stawów (gibkość) kończyn górnych i dolnych oceniano przy użyciu goniometru, stosując (z dokładnością do 5°) do pomiaru i zapisu metodę SFTR (ang. *sagittal, frontal, transverse rotation*)<sup>(5,6)</sup>. Normy wybranych zakresów ruchów stawów obręczy barkowej i kończyny górnej oraz obręczy miednicznej i kończyny dolnej pochodzą z badań polskich z lat 1975-1985<sup>(7)</sup>. W wieku 16 lat u pacjenta obserwuje się znaczne przykurcze w stawach barkowych w ruchu czynnym i biernym (zgięcie o 70°, odwiedzenie o 80° w stosunku do normy), przykurcze zgięciowe w stawach łokciowych, ograniczoną ruchomość w stawach nadgarstkowych. Z kolei w stawach biodrowych i kolanowych nie obserwuje się ograniczeń ruchomości. Badanie rentgenowskie wykonane w 16. roku życia wykazało nieprawidłowy kształt miednicy z hipoplastycznymi panewkami, koślawym ustawieniem głów kości biodrowych, zniszczonymi nasadami i poszerzonymi

Ruch	Norma (w stopniach)	Wiek	Strona	Zakres ruchu czynny/ bierny (w stopniach)	Różnica P/L
Wzp	175/180	16 lat	P	100/100	0/0
		16,5 roku	L	100/100	
Wzb	175/180	16 lat	P	110*/120*	0/0
		16,5 roku	L	110*/120*	
Z (st.ł.)	150/155	16 lat	P	90/100	0/0
		16,5 roku	L	90/100	
W (st.ł.)	0/0	16 lat	P	90/120*	0/0
		16,5 roku	L	90/120*	
Z (st.n.)	150/155	16 lat	P	140/140	0/0
		16,5 roku	L	140/140	
W (st.n.)	0/0	16 lat	P	140/150*	0/0
		16,5 roku	L	140/150*	
Z (st.n.)	80/90	16 lat	P	20/20	0/0
		16,5 roku	L	20/20	
W (st.n.)	70/80	16 lat	P	20/20	0/0
		16,5 roku	L	20/20	
Z (st.n.)	80/90	16 lat	P	50/60	0/0
		16,5 roku	L	50/60	
W (st.n.)	70/80	16 lat	P	50/70*	0/0
		16,5 roku	L	50/70*	
W (st.n.)	70/80	16 lat	P	40/40	0/0
		16,5 roku	L	40/40	
W (st.n.)	70/80	16 lat	P	55*/70*	0/0
		16,5 roku	L	55*/70*	

Wzp – wznos kończyny górnej poprzez zgięcie  
 Wzb – wznos kończyny górnej bokiem poprzez odwiedzenie  
 \* Poprawa po 6 miesiącach leczenia enzymatycznego

Tabela 3. Czynno-bierne zakresy ruchów w wybranych stawach obręczy barkowej kończyn górnych i części wolnej kończyny górnej u pacjenta z MPS VI w 16. roku życia oraz po 6 miesiącach leczenia enzymatycznego (wiek: 16,5 roku)



Rys. 2. Zdjęcie RTG miednicy: całkowite zniszczenie stawów biodrowych (16. r.ż.)



Rys. 3. Zdjęcie RTG kręgosłupa: hiperlordoza (16. r.ż.)

przynasadami (rys. 2), trzony kręgowie spłaszczone, dziobiasto-haczykowaty trzon L1 (rys. 3). Kości śródreżcza były zniekształcone i skrócone (rys. 4).

Badanie po 6 miesiącach leczenia enzymatycznego wykazało niewielką poprawę zakresu ruchu biernego w stawach barkowych, zarówno zgięcia, jak i odwiedzenia o 20°, oraz poprawę w wyproście biernym w stawach nadgarstkowych o 30° (tabela 3). Oceniano również wykonywanie czynności z zakresu samoobsługi i lokomocji na podstawie kwestionariusza (MPS Health Assessment Questionnaire). Kwestionariusz został opracowany i udostępniony przez MPS I Registry w celu monitorowania efektów leczenia enzymatycznego. Przed leczeniem pacjent wymagał minimalnej pomocy w pielęgnacji i nie mógł pokonywać większych odległości. Po 6 miesiącach leczenia chłopiec nie wymagał pomocy w obsłudze (rys. 3).

## OMÓWIENIE

Choroba Marateaux-Lamy'ego jest chorobą rzadką, o dość zróżnicowanym fenotypie – od postaci ciężkich do łagodnych; w jej przebiegu często występują manifestacje ze strony układu krążenia<sup>(8-11)</sup>. U pacjentów z MPS VI siarczan dermatanu może gromadzić się w zastawce mitralnej i aortalnej, prowadząc do ich stenozy i niewydolności<sup>(8-10)</sup>. Ciężka postać MPS VI może manifestować się także niewydolnością serca w okresie

niemowlęcym<sup>(11)</sup>. Opisany pacjent prezentuje dość łagodny, powoli postępujący, ale jednak wczesnoobjawowy fenotyp MPS VI.

W urodzeniowym pomiarze długości i masy ciała pacjenta otrzymano wartości 61 cm oraz 4500 g i są to wartości powyżej normy. W kolejnych fazach ontogenezy tempo przyrostu wysokości ciała uległo spowolnieniu, a wartości wysokości ciała coraz bardziej odchyłały się od normy populacyjnej. Pacjent przez 8 miesięcy urósł 1,3 cm, takie tempo wzrostu daje szacunkowo 1,95 cm/rok – w tym okresie jego zdrowi rówieśnicy rosą prawie 3 cm<sup>(12)</sup>.

Obserwowane zmiany szkieletowe, takie jak niskorosłość, skrócenie kończyn górnych i dolnych, wąskie ramiona oraz duże wymiary głowy, to najczęściej opisywane cechy fenotypu MPS<sup>(1,8,9,13)</sup>. Są one wynikiem zaburzenia kościotworzenia, nieprawidłowej osyfikacji, zaburzenia procesu elastogenezy oraz gromadzenia się glikozoaminoglikanów w ścięgnach, więzadłach oraz innych elementach strukturalnych stawów<sup>(14,15)</sup>.

Zmiany w stawach mają charakter postępujący, znacznie ograniczając ich ruchomość. Brak możliwości wykonywania wielu czynności powoduje osłabienie siły mięśniowej. Nawet systematyczna fizjoterapia nie jest w stanie spowolnić procesu degradacji stawów, dlatego możliwość połączenia leczenia enzymatycznego z fizjoterapią daje większą szansę na poprawę jakości życia pacjentów<sup>(16)</sup>.

U pacjenta istnieje podwyższone ryzyko rozwoju zmian w sercu (podobnie jak u jego siostry), które mogą prowadzić do niewydolności krążenia. Z tego powodu chłopiec wymaga systematycznej obserwacji kardiologicznej. Zastosowane leczenie enzymatyczne daje szansę na zahamowanie postępu zmian w sercu.



Rys. 4. Zdjęcie RTG dłoni: zniekształcenie i skrócenie kości śródrezcza (16. r.ż.)

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Neufeld E.F., Muenzer J.: Lysosomal disorders. W: Valle D., Beaudet A.L., Vogelstein B. i wsp. (red.): The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID).
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. Cieślik J., Kaczmarek M., Kaliszewska-Drozdowska M.D.: Dziecko poznańskie '90: wzrastanie, dojrzewanie, normy i metody oceny rozwoju. Wydawnictwo Naukowe Bogucki, Poznań 1994.
4. Palczewska I., Niedźwiedzka Z.: Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży warszawskiej. *Medycyna Wieku Rozwojowego* 2001; 5 supl. I.
5. Gerhardt J.J., Rondinelli R.D.: Goniometric techniques for range-of-motion assessment. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2001; 12: 507-527.
6. Gerhardt J.J.: Clinical measurements of joint motion and position in the neutral-zero method and SFTR recording: basic principles. *Int. Rehabil. Med.* 1983; 5: 161-164.
7. Zembaty A. (red.): Kinezyterapia. Tom 1, Kasper, Kraków 2002: 62-73: 239-243.
8. Azevedo A.C., Schwartz I.V., Kalakun L. i wsp.: Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin. Genet.* 2004; 66: 208-213.
9. Scarpa M., Barone R., Fiumara A. i wsp.: Mucopolysaccharidosis VI: the Italian experience. *Eur. J. Pediatr.* 2009; 168: 1203-1206.
10. Tan C.T., Schaff H.V., Miller F.A. Jr i wsp.: Valvular heart disease in four patients with Maroteaux-Lamy syndrome. *Circulation* 1992; 85: 188-195.
11. Miller G., Partridge A.: Mucopolysaccharidosis type VI presenting in infancy with endocardial fibroelastosis and heart failure. *Pediatr. Cardiol.* 1983; 4: 61-62.
12. Kaczmarek M.: Poznańskie Badania Longitudinalne. Rozwój fizyczny chłopców i dziewcząt. Monografie Instytutu Antropologii UAM, Poznań 2001.
13. Tylki-Szymanska A., Rozdzyńska A., Jurecka A. i wsp.: Anthropometric data of 14 patients with mucopolysaccharidosis I: retrospective analysis and efficacy of recombinant human  $\alpha$ -L-iduronidase (aronidase). *Mol. Genet. Metab.* 2010; 99: 10-17.
14. Simonaro C.M., D'Angelo M., He X. i wsp.: Mechanism of glycosaminoglycan-mediated bone and joint disease: implications for the mucopolysaccharidoses and other connective tissue diseases. *Am. J. Pathol.* 2008; 172: 112-122.
15. Hinek A., Wilson S.E.: Impaired elastogenesis in Hurler disease: dermatan sulfate accumulation linked to deficiency in elastin-binding protein and elastic fiber assembly. *Am. J. Pathol.* 2000; 156: 925-938.
16. Tylki-Szymanska A., Marucha J., Jurecka A. i wsp.: Efficacy of recombinant human  $\alpha$ -L-iduronidase (aronidase) on restricted range of motion of upper extremities in mucopolysaccharidosis type I patients. *J. Inher. Metab. Dis.* 2010; 33: 151-157.