

TOMASZ PYTRUS¹, BARBARA IWAŃCZAK¹, JÓZEF WAWRO², BARBARA CZARTORYSKA³,
FRANCISZEK IWAŃCZAK¹

Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome) – Case Report

Mukopolisacharydoza typu II (zespół Huntera) – opis przypadku

¹ II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia AM we Wrocławiu

² Katedra i Zakład Radiologii AM we Wrocławiu

³ Zakład Genetyki, Pracownia Metaboliczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Autorzy przedstawiają chłopca, u którego w 7. r.ż. rozpoznano mukopolisacharydozę typu II (zespół Huntera). Podkreślono konieczność wcześniejszej diagnostyki dzieci z upośledzeniem umysłowym, zwłaszcza gdy z wywiadu wynika, że w rodzinie zdarzyły się przypadki upośledzenia umysłowego (*Adv Clin Exp Med 2006, 15, 2, 399–403*).

Słowa kluczowe: mukopolisacharydoza, zespół Huntera, dzieci.

Abstract

We report one the case of a 6-year-old boy in whom *mucopolysaccharidosis II* (Hunter syndrome) was diagnosed. This case emphasizes the importance of recognizing the differential diagnosis in children with mental retardation, especially in cases with positive familiar history (*Adv Clin Exp Med 2006, 15, 2, 399–403*).

Key words: mucopolisaccharidosis, Hunter syndrome, children.

Mukopolisacharydoza typu II, choroba (zespół) Huntera, należy do wrodzonych defektów metabolicznych wywołanych zaburzeniami metabolizmu kwaśnych mukopolisacharydów (glukozaaminoglikanów). Mukopolisacharydy są polimerami polianionowymi, z których większość zawiera reszty węglowodanowe N-acetyloheksozoaminę i kwas uronowy. Istotą choroby jest niedobór sulfatazy siarczano-iduronowej, co powoduje spichrzanie w tkankach siarczanu dermatanu i heparanu z następowym nadmiernym wydalaniem tych związków z moczem. Chorobę opisał po raz pierwszy C. Hunter w 1917 r. (cyt. według [1]). Charakteryzuje ją mniejsze nasilenie objawów klinicznych niż obserwowane w mukopolisacharydozie typu I (choroba Hurlera) [2]. Dziedziczenie ma charakter recesywny związany z chromosomem X, w odróżnieniu od innych postaci mukopolisacharydoz (MPS), które są dziedziczone autosomalnie recesywnie [3]. Obecnie jest opi-

sanych kilkadziesiąt mutacji znajdujących się na chromosomie X, a nadal wykrywa się nowe, stąd znaczna heterogenność fenotypowa zespołu Huntera [4]. Jest to rzadka choroba, częstość występowania wynosi 1 na 100–150 000 urodzeń. Według danych Stowarzyszenia MPS w Polsce choroba Huntera stanowi około 20% wszystkich zachorowań na mukopolisacharydozę.

Opis przypadku

Chłopiec, obecnie 6,5-letni, z C-II, P-II urodzony o czasie, z masą urodzeniową ciała 3 500 g, w stanie dobrym (10 pkt. Apgar), okres noworodkowy przebiegał bez powikłań. W okresie niemowlęcym dwukrotnie hospitalizowany z powodu incydentu drgawek gorączkowych, które wystąpiły w czasie zakażenia układu oddechowego. W wieku 3 miesięcy był operowany z powodu

obustronnej przepukliny pachwinowej. Od pierwszych miesięcy życia u dziecka obserwowano opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, zaczął siadać samodzielnie w wieku 9 miesięcy, stawał w wieku 18 miesięcy, chodzić w wieku 20 miesięcy, rozwój mowy był znacznie upośledzony, obecnie wypowiada pojedyncze słowa, poza tym nie kontroluje defekacji oraz mikcji. Pomimo tych nieprawidłowości, chłopiec nie był konsultowany w poradniach specjalistycznych, nie wykonywano również badań mających na celu ustalenie przyczyny zahamowania rozwoju psychomotorycznego. Z wywiadu rodzinnego wynika, że brat matki zmarł w wieku 12 lat z objawami głębokiego, postępującego upośledzenia umysłowego; według babci był bardzo podobny do opisywanego pacjenta. Matka oraz 12-letnia starsza siostra chłopca, które fizycznie nie są do niego podobne, wykazują cechy upośledzenia umysłowego w stopniu umiarkowanym. W rodzinie matki obserwowano upośledzenie umysłowe u licznych krewnych. Warunki socjoekonomiczne rodziny są trudne.

W dniu przyjęcia do Kliniki stan ogólny pacjenta był dość dobry, masa ciała: 25–50 percentyl, wzrost 5–15 percentyl, kontakt z dzieckiem znacznie ograniczony, brak kontaktu słownego, chód kaczkowy, na szerokiej podstawie, pogłębiona kifoza piersiowa. Chłopiec nie sygnalizował potrzeb fizjologicznych. W badaniu przedmiotowym stwierdzono liczne cechy dysmorfii twarzy: makrocefalia, pogrubione rysy twarzy, czoło wypukłe, nasada nosa zapadnięta, nos szeroki i płaski, język duży, brak zawiązków kilku zębów (ryc. 1). Na skórze kończyn dolnych oraz w okolicy lędźwiowej, ramionach, łopatkach i plecach były widoczne drobne, płasko-wypukłe grudki. Stwierdzono ograniczenie ruchomości oraz przykurcze w licznych stawach obwodowych, zwłaszcza śródrečno-paliczkowych oraz stawach śródstopia. Powłoki brzuszne były wysklepione powyżej poziomu klatki piersiowej, wątroba wystawała spod łuku żebrowego o równym brzegu, sięgała do linii pępka, śledziona macalna 1 cm poniżej łuku żebrowego.

Podczas przeprowadzonych w Klinice badań laboratoryjnych wykazano znaczną eozynofilię (36%) w morfologii krwi obwodowej, poza tym nie było innych odchyłań. W badaniach pracownianych w RTG układu kostnego stwierdzono liczne nieprawidłowości o charakterze *dysostosis multiplex*: czaszka duża, wydłużona, pogrubienia kości sklepienia czaszki; w RTG klatki piersiowej: przysrodkowe 1/3 części obojczyków przerośnięte, żebra kształtu szpatułkowego (wiosłowatego), dolne kręgi piersiowe oraz górne lędźwiowe kształtu jajowatego. Przynasady kości przedramienia były szersze, ustawione nieprawidłowo,

stwierdzono też poszerzenie jam szpikowych oraz zgrubienia korowe. W RTG miednicy zauważono poszerzenie kości biodrowych i spłylenie panewek stawowych, szpotawe ustawienie kończyn (ryc. 2, 3); w RTG dłoni – stożkowaty kształt końcowych paliczków, poszerzenie odsiebnych kości śródrečna i ich stożkowaty kształt (ryc. 4). Na podstawie wywiadu, przeprowadzonych badań oraz obserwacji klinicznej u chłopca wysunięto podejrzenie mukopolisacharydozy. W celu dalszej diagnostyki wykonano badanie moczu na zawartość mukopolisacharydów, które wykazało znacznie zwiększone stężenie ogólnej puli mukopolisacharydów w moczu – 731 mg/g kreatyniny (wartość prawidłowa: 113 ± 46). Badanie jakościowe wykazało obecność w moczu nieprawidłowych glikoaminoglikanów, tj. siarczanów dermatanu i heparanu. Wynik badań potwierdził podejrzenie mukopolisacharydozy, wskazując na typ MPS I lub II. Prawidłowa aktywność α -iduronidazy w leukocytach pozwoliła na wykluczenie MPS I, a bardzo mała aktywność sulfatazy S-iduronidu w surowicy, tj. – 10 pmoli/ml/godz., potwierdziła rozpoznanie choroby Huntera (MPS-II). Pacjenta konsultowano okulistycznie, ośrodki optyczne oczu przeziernie, nie stwierdzono cech zmętnienia rogówki, pozostałe elementy były niemożliwe do zbadania ze względu na brak współpracy dziecka. Chłopca skierowano do Poradni Chorób Metabolicznych CZD w Warszawie, aby ustalić sposób dalszego postępowania. Rodzinę chłopca skierowano do Zakładu Genetyki AM, gdzie będą przeprowadzone badania genetyczne, które pozwolą na ustalenie rodzaju mutacji oraz sposobu dziedziczenia.

Omówienie

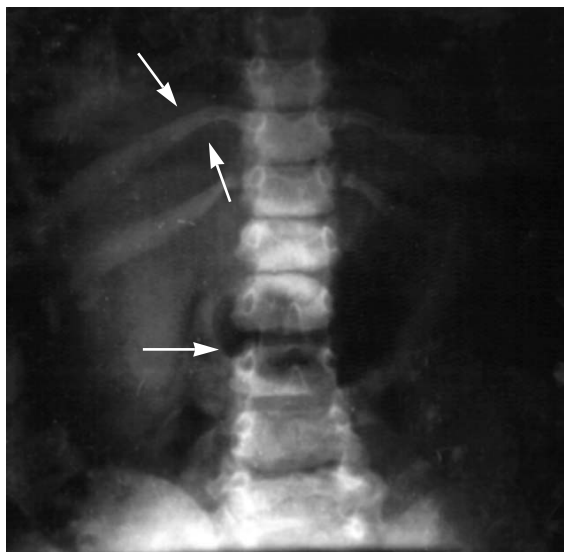
Zespół Huntera występuje prawie wyłącznie u chłopców, dzieci rodzą się zdrowe, a pierwsze objawy kliniczne są widoczne zwykle między 2. a 3. r.ż. Opisywane w piśmiennictwie pojedyncze przypadki choroby u dziewczynek dotyczą heterozygot, u których doszło do inaktywacji drugiego chromosomu X z prawidłowym genem [5]. Stopień nasilenia zmian kostnych oraz upośledzenie umysłowe jest łagodniejsze niż obserwowane w zespole Huntera. Znaczna heterogenność fenotypowa zespołu Huntera powoduje, że wyróżnia się dwie postacie choroby: typ A, określane jako postać klasyczna choroby oraz typ B o łagodniejszym przebiegu. W typie A dominują typowe objawy mukopolisacharydoz w postaci pogrubienia rysów twarzy, niskiego wzrostu, zmian stawowych, hepatosplenomegalii i przepuklin. Opóźnienie umysłowe jest znaczne, nasilenie zmian kostnych o charakterze



Ryc. 1. Liczne cechy dysmorfii twarzy u chłopca z zespołem Huntera

Fig. 1. Multiple face dysmorphic features in a child with Hunter syndrome

dysostosis multiplex mniejsze niż w zespole Hurlera. Deformacja kręgosłupa i nasilona kifoza zwykle nie powodują powstania garba [6–9]. W typie B cechy dysmorficzne są mniej nasilone, zmiany kostne przebiegają łagodniej, a upośledzenie umysłowe nie występuje lub jest umiarkowane. Dłuższy jest również okres przeżycia pacjentów z łagodną postacią choroby. Do cech charakterystycznych różnicujących chorobę Huntera z innymi typami MPS należą zmiany skórne o charakterze małych wypukłych grudek umiejscowionych na ramionach, łopatkach i plecach. Zmiany te są związane z gromadzeniem kwasu hialuronowego i mukopolisacharydów w skórze i ustępują całkowicie u pacjentów poddanych przeszczepowi allogenicznemu komórek macierzystych (HSCT – *haematopoietic stem cell transplant*) [10, 11]. Nie występują typowe dla zespołu Hurlera zmiany w narządzie wzroku w postaci zmętnienia rogówki, częste jest natomiast uszkodzenie narządu słuchu. Chorzy na chorobę Huntera często zapadają na infekcje ucha środkowego. Głuchota może mieć charakter przewodzeniowy, sensoryczny lub mieszany, dlatego jest istotne okresowe badanie narządu słuchu (badanie audiologiczne) w celu wczesnego wykrycia upośledzenia słuchu. Zmiany w układzie nerwowym w postaci wzmocnienia sygnału istoty białej mózgu, poszerzenie układu komorowego oraz przestrzeni okołonaczyniowych mogą być obrazowane techniką rezonansu magnetycznego (MRI) [12]. U dzieci z zespołem Huntera często dochodzi do uszkodzenia serca i układu krążenia oraz zmian w układzie oddechowym. Zmiany w sercu są powszechne, niemniej nie powodują poważniejszych dolegliwości, aż do późnego okresu życia. Gromadzenie mukopolisa-



Ryc. 2. RTG klatki piersiowej: żebra kształtu szpatułkowego (wiosłowatego), deformacja kręgów

Fig. 2. Plain chest film: deformation of the ribs (paddle-like), spinal rings deformation



Ryc. 3. Poszerzenie kości biodrowych i spłycczenie panewek stawowych

Fig. 3. Extension of the hip-bones and shallowing of the hip-joints



Ryc. 4. Stożkowaty kształt końcowych paliczków, poszerzenie o stożkowatym kształcie osdsiebnych kości śródreżca

Fig. 4. Cone-shape of phalanx and metacarpus, extension of the distal parts of metacarpal bones

charydów powoduje uszkodzenie głównych pni naczyńnych (koarktacja aorty) oraz zastawek serca i wad zastawkowych, które mogą wymagać leczenia operacyjnego [13]. W drogach oddechowych gromadzenie mukopolisacharydów powoduje pogrubienie strun głosowych, zwężenie tchawicy i oskrzeli co jest przyczyną trudności oddechowych, zaburzeń snu i bezdechów sennych [14, 15]. Stałym zjawiskiem jest wyciek śluzowo-surowiczej wydzieliny z nosa, niezwiązanej z zakażeniem dróg oddechowych. Zwężenie dróg oddechowych może powodować trudności w prowadzeniu znieczulenia, zwłaszcza gdy zachodzi konieczność intubacji dotchawiczej [16]. Obecnie nie ma skutecznych metod leczenia pacjentów z zespołem Huntera, terapia ma charakter objawowy i polega na rehabilitacji oraz leczeniu powikłań narządowych. Próby kliniczne podawania rekombinowanego enzymu (sulfatazy siarczanu iduronidu) pacjentom chorym na MPS typu II przeszły pierwszy etap badań i są bardzo zachęcające, podobnie jak stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej w MPS I w postaci preparatu Aldurazyme. Alternatywnym sposobem leczenia może być blokowanie syntezy glikoaminoglikanów. Obecnie są prowadzone badania nad syntezą cukrów podobnych do tych, które organizm wykorzystuje do syntezy glikoaminoglikanów, a blokujących aktywność enzymów biorących udział w tej syntezie. Zahamowanie syntezy glikoaminoglikanów powoduje ich wolniejsze gromadzenie się w komórkach, a w razie istnienia śladowej nawet aktywności brakującego enzymu może także doprowadzić do stopniowego usuwania nagromadzonych wcześniej w lizosomach mukopolisacharydów. Podobnie jak w przypadkach innych mukopolisacharydoz, a zwłaszcza w MPS I, są pro-

wadzone badania kliniczne nad skutecznością przeszczepu szpiku kostnego u pacjentów z MPS II [10, 17, 18]. Przeszczepy allogeniczne komórek macierzystych (HSCT) mogą spowodować skuteczne wyleczenie w tej grupie chorych. Wynik takiej terapii zależy od właściwego doboru dawcy. W zespole Huntera rozpoczyna się obecnie drugi etap prób klinicznych z zastosowaniem terapii genowej, bowiem niedobór sulfatazy siarczanu iduronidu wynika z uszkodzenia pojedynczego genu. W tym celu próbuje się zastosować zmodyfikowane wirusy (adenowirusy, lentiwirusy), którym w miejsce ich własnych genów wprowadza się geny rekombinowane, kodujące ludzkie enzymy (np. sulfataza siarczanu iduronidu). Tak zmodyfikowane wirusy wprowadzają DNA do zakażonych przez nie komórek pacjenta. Terapia taka byłaby skuteczna, gdyby po jednorazowym wprowadzeniu zdrowego genu do komórek chorego udało się jego stabilne utrzymanie i synteza brakującego enzymu [19]. Okres przeżycia w postaci klasycznej zespołu Huntera rzadko przekracza drugą dekadę życia. W typie B obserwuje się łagodniejszy przebieg, opóźnienie rozwoju umysłowego nie występuje lub jest niewielkie, a okres przeżycia jest dłuższy. W diagnostyce różnicowej, poza innymi typami MPS, należy brać pod uwagę takie jednostki chorobowe, jak: ganglizydoza, mannozydoza, fukozydoza, mukolipidoza, deficyt wielosulfatazowy czy zespół Kneista. W omawianym przypadku należy zwrócić uwagę na obciążający wywiad rodzinny i zgon 12-letniego brata matki prawdopodobnie z powodu mukopolisacharydozy. Autorzy doniesienia podkreślają konieczność wczesnej specjalistycznej diagnostyki dzieci z upośledzeniem umysłowym i cechami dysmorfii, zwłaszcza gdy wskazuje na to wywiad rodzinny.

Piśmiennictwo

- [1] **McKusick VA, Neufeld EF:** The mucopolysaccharide storage disease. The metabolic basis of inherited disease. McGraw-Hill, New York 1983, 5th ed.
- [2] **Kopyś Z:** Kompendium zespołów i rzadkich chorób dziecięcych. PZWL, Warszawa 1979.
- [3] **Nelson RE, Behrman R, Matalon H:** Podręcznik pediatrii. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1996.
- [4] **Kim CH, Hwang HZ, Song SM, Paik KH, Kwon EK, Moon KB, Yoon JH, Han CK, Jin DK:** Mutational spectrum of the iduronate 2 sulfatase gene in 25 unrelated Korean Hunter syndrome patients: identification of 13 novel mutations. *Hum Mutat* 2003, 21 (4), 449–450.
- [5] **Sukegawa K, Song X-Q, Masuno M, Fukao T, Shimosawa N, Fukuda S, Isogai K, Nishio H, Matsuo M, Tomatsu S, Kondo N, Orii T:** Hunter disease in a girl caused by R468Q mutation in the iduronate-2-sulfatase gene and skewed inactivation of the X chromosome carrying the normal allele. *Hum Mutat* 1997, 10, 361–367.
- [6] **Froissart R, Moreira da Silva I, Guffon N, Bozon D, Maire I:** Mucopolysaccharidosis type II – genotype/phenotype aspects. *Acta Paediatr. Suppl.* 2002, 91 (439), 82–87.
- [7] **Gort L, Chabas A, Coll MJ:** Hunter disease in the Spanish population: molecular analysis in 31 families. *J Inher Metab Dis* 1998, 21, 655–661.
- [8] **Goldenfum SL, Young E, Michelakakis H, Tsagarakis S, Winchester B:** Mutation analysis in 20 patients with Hunter disease. *Hum Mutat* 1996, 7, 76–78.
- [9] **Froissart R, Maire I, Millat G, Cudry S, Birot A-M, Bonnet V, Bouton O, Bozon D:** Identification of iduronate sulfatase gene alterations in 70 unrelated Hunter patients. *Clin Genet* 1998, 53, 362–368.
- [10] **Ito K, Ochiai T, Suzuki H, Chin M, Shichino H, Mugishima H:** The effect of haematopoietic stem cell transplant on papules with ‘pebbly’ appearance in Hunter’s syndrome. *Br J Dermatol* 2004, 151 (1), 207–211.

- [11] **Ochiai T, Ito K, Okada T, Chin M, Shichino H, Mugishima H:** Significance of extensive Mongolian spots in Hunter's syndrome. *Br J Dermatol* 2003, 148 (6), 1173–1178.
- [12] **Matheus MG, Castillo M, Smith JK, Armao D, Towle D, Muenzer J:** Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. *Neuroradiology* 2004, 46 (8), 666–672.
- [13] **Taylor DB, Blaser SI, Burrows PE, Stringer DA, Clarke JT, Thorner P:** Arteriopathy and coarctation of the abdominal aorta in children with mucopolysaccharidosis: imaging findings. *Am J Roentgenol* 1991, 157, 819–823.
- [14] **Shih SL, Lee YJ, Lin SP, Sheu CY, Blickman JG:** Airway changes in children with mucopolysaccharidoses. *Acta Radiol* 2002, 43 (1), 40–43.
- [15] **Leighton SE, Papsin B, Vellodi A, Dinwiddie R, Lane R:** Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001, 27, 58 (2), 127–138.
- [16] **Walker RW, Colovic V, Robinson DN, Dearlove OR:** Postobstructive pulmonary oedema during anaesthesia in children with mucopolysaccharidoses. *Paediatr Anaesth* 2003, 13[5]; 441–447.
- [17] **Peters C, Krivit W:** Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis IIB (Hunter syndrome). *Bone Marrow Transplant* 2000, 25 (10), 1097–1099.
- [18] **Vellodi A, Young E, Cooper A, Lidchi V, Winchester B, Wraith JE:** Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. *J Inher Metab Dis* 1999, 22, 638–648.
- [19] **McIvor RR:** Gene therapy of genetic diseases and cancer. *Pediatr Transplant* 1999, 3 (Suppl. 1), 116–121.

Adres do korespondencji:

Tomasz Pytrus
II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia AM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 50/52
50-369 Wrocław
tel.: +48 071 3200 803, +48 071 328 41 17
e-mail: tomasz.pytrus@idea.net.pl

Conflict of interest: None declared

Praca wpłynęła do Redakcji: 2.06.2005 r.
Po recenzji: 28.07.2005 r.
Zaakceptowano do druku: 10.08.2005 r.

Received: 2.06.2005
Revised: 28.07.2005
Accepted: 10.08.2005