

Mucopolysaccharidoses (Maroteaux-Lamy): A case report

Hashemi Tayer A(M.Sc)^{1*}, Talebi R(M.Sc)²

1- Department of Hematology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2- Department of Anatomy, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Received: 5 Jun 2011, Accepted: 2 Aug 2011

Abstract

Background: Mucopolysaccharidoses disease type VI (MPS-6) or Maroteaux-Lamy syndrome is an autosomal recessive lysosome storage disease which is caused by aryl sulfatase B enzyme deficiency. Because of the accumulation of abnormal metabolites in various tissues of body due to enzyme deficiency, different clinical manifestations from mild to severe occur in the patients.

Case: This study reports a case of mucopolysaccharidoses disease admitted with fever, dyspnea, and pneumonia. The patient had coarse facial features, protruding tongue, dwarfism, and abdominal distension. In the urine sample, a significant amount of dermatan sulfate metabolite was found and peripheral blood smear testing indicated large and abnormal inclusions in peripheral blood neutrophils. Leukocyte aryl sulfatase B activity decreased and spine radiography reported multiple skeletal abnormalities. Differential diagnosis with other mucopolysaccharidoses indicated Maroteaux-Lamy.

Keywords: Arylsulfatase B, Mucopolysaccharidoses, Maroteaux-Lamy syndrome

*Corresponding author:

Address: Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Email: hashemiakbar@yahoo.com

گزارش یک مورد موکوپلی ساکاریدوز از نوع Maroteaux-Lamy

اکبر هاشمی طبر^{1*}، رضا طالبی²

1- مربی، کارشناس ارشد هماتولوژی، گروه هماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

2- مربی، کارشناس ارشد آناتومی، گروه آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: 90/3/16 تاریخ پذیرش: 90/5/12

چکیده

مقدمه: بیماری موکوپلی ساکاریدوز نوع 6 (MPS-6) یا سندرم Maroteaux-Lamy یک بیماری اتوزوم مغلوب ذخیره‌ای لیزوزومی است که به علت کمبود آنزیم آریل سولفاتاز B به وجود می‌آید. به علت تجمع متابولیت‌های غیر طبیعی در بافت‌های مختلف بدن که ناشی از کمبود آنزیم مربوطه می‌باشد، تظاهرات بالینی متفاوتی از ملاسیم تا شدید در بیماران ایجاد می‌شود.

مورد: در این مطالعه یک مورد از این بیماری که به علت تب، تنگی نفس و پنومونی بستری شده معرفی می‌گردد. بیمار دارای ویژگی‌های صورت خشن، بیرون زدگی زبان، کوتوله و دارای شکم بزرگ می‌باشد. در ادرار بیمار میزان زیادی متابولیت درمانتان سولفات گزارش شد و در آزمایش اسمیر خون محیطی نیز انکلوژیون‌های بزرگ و غیر طبیعی در نوتروفیل‌های خون محیطی مشاهده شد. فعالیت آریل سولفاتاز B لکوسیتی کاهش یافته بود. در پرتونگاری ستون فقرات ناهنجاری‌های متعدد استخوانی گزارش و در تشخیص افتراقی با سایر موکوپلی ساکاریدوزها، تشخیص بیماری از نوع Maroteaux-Lamy مطرح گردید.

واژگان کلیدی: آریل سولفاتاز B، موکوپلی ساکاریدوز، Maroteaux-Lamy

* نویسنده مسئول: اراک، میدان بسیج، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پیراپزشکی، گروه هماتولوژی

Email: hashemiakbar@yahoo.com

مقدمه

بیماری موکوپلی ساکاریدوز (Mucopolysaccharidoses-MPS) یک بیماری ذخیره‌ای لیزوزومی می‌باشد که در آن فقدان یا کاهش میزان آنزیم‌های لیزوزومال سلول دیده می‌شود. این آنزیم‌ها مواد شیمیایی داخل سلول بنام گلیکوزآمینوگلیکان‌ها را به متابولیت‌های بعدی تبدیل می‌کنند. گلیکوزآمینوگلیکان‌ها زنجیره‌های بلند کربوهیدراتی را تشکیل می‌دهند که دارای مواد شیمیایی مختلفی از قبیل قند (نوع آمینه و نوع خنثی) و اسیدهای اورونیک می‌باشند (1) که در اتصال به پروتئین‌ها، ساختاری بنام پروتئوگلیکان را تشکیل داده که در ساختار بافت همبند، غشاء، هسته و میتوکندری سلول‌ها به کار می‌روند. این بیماری معمولاً به علت عدم وجود یک هیدرولاز، عدم وجود فعال کننده هیدرولاز و یا انتقال دهنده هیدرولاز به داخل سلول به وجود می‌آید و بنابراین نقص یا کاهش آنزیم‌های لیزوزومال منجر به تجمع این مواد شیمیایی در لیزوزوم سلول و بافت‌های مختلف بدن شده و اگر میزان انباشتگی از حد آستانه بگذرد نشانه‌های بیماری در بیماران آشکار و اختلالات شدیدی در اعمال حیاتی سلول‌ها و بافت‌ها ایجاد می‌گردد (2). تاکنون در حدود 14 نوع از بیماری‌های MPS شناخته شده‌اند. بیماری‌های مادرزادی لیزوزومی دارای ویژگی‌های مشترکی هستند از جمله این که مبتلایان معمولاً در چند ماه یا چند سال اول زندگی علامتی از بیماری را ندارند و رشد و نمو اغلب آنها طبیعی می‌باشد. پس از شروع شدن نشانه‌ها به تدریج قیافه بیماران تغییر کرده و بیماران سیر قهقرایی شدید یا خفیفی (بر حسب این که به کدام نوع مبتلا می‌باشند) را طی می‌کنند و در نهایت بیمار در سنین پایین فوت می‌نماید (2).

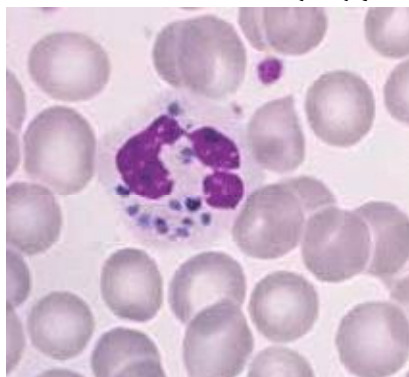
معرفی بیمار

بیمار پسر 12 ساله بوده (شکل 1) که به علت تب بالا، سرفه، تنگی نفس و عفونت سیستم تنفسی در تاریخ 89/11/25 در بخش کودکان بیمارستان امیرکبیر شهر اراک

بستری گردید. بیمار فرزند سوم خانواده بوده و فرزند اول به علت هیپوکسی در هنگام تولد فوت نموده و فرزند دوم نیز سالم می‌باشد. پدر و مادر بیمار سالم و با یکدیگر رابطه خویشاوندی نداشته و در بستگان بیمار نیز سابقه چنین بیماری وجود نداشت. مادر بیمار در دوران بارداری مشکل خاصی نداشته ولی به علت دور سر زیاد بچه زایمان سختی داشته و بچه با دررفتگی لگن متولد می‌شود. وزن بیمار در هنگام تولد 2/5 کیلوگرم بوده و تا سن یک سالگی رشد و تکامل مناسبی داشته است. با افزایش سن، رشد و تکامل مختل شده به طوری که رشد قدی بیمار متوقف، صورت خشن و سر بزرگ‌تر از حد معمول می‌باشد. بیمار در گذشته دو عمل جراحی به علت دررفتگی لگن و فتق بیضه انجام داده است. بیمار کاهش بینایی داشته ولی در بررسی با ادیومتری از لحاظ شنوایی مشکلی نداشت. در هنگام بستری تعداد تنفس بیمار بیشتر از حد معمول (40 بار در دقیقه)، ضربان قلب 110 بار در دقیقه، دور سر 51 سانتی متر، قد 78 سانتی متر و وزن بیمار 10/5 کیلوگرم بوده است. ظاهر بیمار پف آلود، قیافه خشن، پیشانی برجسته، پلک‌ها متورم، بینی پهن و پل بینی کوتاه، گردن کوتاه‌تر از حد طبیعی و هم‌چنین لته و زبان نیز هیپرتروفی شده بودند. بیمار اختلالات رفتاری و تشنج نداشته و موهای بیمار زبر و خشن نبودند. مفاصل بیمار سفت (Stiff joints) و شکم بزرگ‌تر از حد معمول بود. در سونوگرافی از شکم، کبد و طحال بزرگتر از حد معمول بودند. تصویر برداری از قلب با اکوکاردیوگرافی نارسایی شدید آئورت، تنگی متوسط دریچه میترال و کاردیومیوپاتی را نشان داد. در بررسی رادیوگرافی ستون فقرات در ناحیه لومبار، هیپرپلازی مهره L1 مشهود و هم‌چنین بیمار مبتلا به عارضه اسکولیوزیس بود. متافیز استخوان‌های دراز (بخش انتهایی تنه استخوان در مجاورت اپی فیز) و هم‌چنین متافیز پروگزیمال متاکارپ‌ها و دیستال بند اول انگشتان نامنظم و نقطه نقطه و استخوان‌های رادیوس و اولنا نیز کمی زاویه دار بوده‌اند. هم‌چنین توده استخوانی استخوان‌های کف دست و انگشتان کاهش داشته و انگشتان دست نیز کوتاه‌تر از حد معمول بود. در بررسی با



شکل 1. تصویر بیمار



شکل 2. لام خون محیطی بیمار: در سیتوپلاسم نوتروفیل‌های خون محیطی بیمار آنکوزیون‌های بزرگ و غیر طبیعی مشاهده می‌شود

بحث

موکوپلی ساکاریدوزها گروهی از بیماری‌های ژنتیکی هستند که بجز نوع دو همگی با الگوی اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسند. نوع دو بیماری (هانتر) توارث وابسته به X مغلوب دارد. علت تمام موارد موکوپلی ساکاریدوزها نقص آنزیم‌های لیزوزومال دخیل در مسیر شکسته شدن مولکول‌های درشت گلیکوزآمینوگلیکان بوده که با تجمع این مواد در لیزوزوم‌های داخل سلول همراه می‌باشد (2). برای رسیدن به تشخیص بیماری اولین قدم شک بالینی می‌باشد و برای دستیابی به تشخیص درست، گرفتن سابقه بیماری، علایم بالینی و جمع‌آوری اطلاعات مربوط به سایر افراد مبتلا به بیماری مشابه در خانواده ضروری می‌باشد (3). مهم‌ترین علایم بالینی موجود در بیمار مورد

سی تی اسکن، اندازه و حجم مربوط به ماده سفید و خاکستری نیمکره‌های مغز و نمای بطن‌ها و سیستم‌های مغزی طبیعی بود. در شمارش تام خون انجام شده، هموگلوبین بیمار 12 گرم در دسی لیتر، هماتوکریت 38 درصد، متوسط حجم گلبولی 82 فمتولیترا، سرعت رسوب گلبولی 55 میلی‌متر در ساعت و شمارش گلبول‌های سفید 5000 در میکرولیتر گزارش شد. در بررسی اسمیر خون محیطی بیمار، آنکوزیون‌های بزرگ و غیرطبیعی در سیتوزول نوتروفیل‌های خون محیطی مشاهده شد (شکل 2). در بررسی گلیکوزآمینوگلیکان‌ها در ادرار بیمار از روش‌های کالریمتریک استفاده شد که براساس ایجاد یک واکنش رنگی بین گلیکوزآمینوگلیکان و ماده رنگی تازه تهیه شده و خواندن جذب نوری واکنش با استفاده از اسپکتروفتومتر می‌باشد که نشان دهنده مقدار زیادی از متابولیت‌های درماتان سولفات در ادرار بود. آنالیز گازهای خون شریانی طبیعی بوده و هم‌چنین کروماتوگرافی اسیدهای آمینه سرم نیز طبیعی بود. با بررسی سابقه پاراکلینیکی انجام شده بر روی بیمار در خصوص سنجش آنزیم‌های فوکوزیداز، ایدورونیداز و هیالورونیداز میزان آنها در بیمار طبیعی بوده اما اندازه‌گیری سطح آنزیم آریل سولفاتاز در لکوسیت‌ها کاهش فعالیت آن را نشان داد. با توجه به علائم کلینیکی و پاراکلینیکی ذکر شده و هم‌چنین در بررسی افتراقی، تشخیص بیماری موکوپلی ساکاریدوز از نوع VI یا Maroteaux Lamy مطرح گردید. بیمار در تاریخ 89/11/29 به علت ایست قلبی فوت نمودند.

بحث شامل بزرگی جمجمه، پیشانی برجسته، گردن کوتاه، صورت خشن، شکم بزرگ، قلب بزرگ، نارسایی شدید آئورت، تنگی متوسط دریچه میترال و سفتی مفاصل می‌باشد. در ابتدا جهت تشخیص بیماری هر کدام از انواع MPS را در تشخیص افتراقی مطرح می‌کنیم. نوع I بیماری، هورلر می‌باشد. در این بیماری به علت جهش ژنی در بازوی کوتاه کروموزوم 4 نقص آنزیمی آلفا ایدورونیداز ایجاد می‌شود. مشخص شده که در بیماران هورلر متابولیت‌های درمان‌تان سولفات و هپاران سولفات در ادرار دفع و در سیتوزول انواع سلول‌ها واکوئل‌های گسترده‌ای دیده می‌شوند. در این بیماران علائم بالینی شدیدی از قبیل عقب افتادگی شدید ذهنی، کدورت قرنیه، اختلال در سلول‌های سوماتیک، اختلالات عصبی به صورت از کار افتادگی تدریجی سایکوموتور و مرگ در دوران کودکی مشاهده می‌شود(4). در بین علائم بالینی کدورت قرنیه از علائم مهم بوده که می‌تواند در تمایز بین انواع مختلف موکوپلی ساکاریدوز به کار رود. برخلاف بیماری هورلر در بیمار مورد بحث هوش طبیعی بوده و هم‌چنین میزان آنزیم ایدورونیداز طبیعی می‌باشد. یکی از زیر گروه‌های نوع I موکوپلی ساکاریدوز، بیماری شی(Scheie) می‌باشد که علت آن نقص آنزیمی آلفا ایدورونیداز می‌باشد. این بیماران اختلالات اسکلتی خفیف‌تری داشته و رشد قدی طبیعی دارند. به طور معمول عقب ماندگی ذهنی وجود ندارد و علائم بالینی در سنین بالای 6 سال بروز می‌نماید(5) که با وجود این علائم و طبیعی بودن آنزیم آلفا ایدورونیداز در بیمار مورد بحث تشخیص این نوع از MPS نیز مطرح نمی‌باشد. نوع II بیماری، هانتر می‌باشد که به علت جهش ژنی در بازوی بلند کروموزوم X نقص آنزیم ایدورونات سولفات سولفاتاز ایجاد می‌شود. علائم بالینی در این گروه از بیماران از خفیف تا شدید متغیر بوده و معمولاً دارای علائمی از قبیل ماکروسفالی، قیافه خشن، ناشنوایی و سندرم تونل کارپال می‌باشند. بیماری هانتر از طریق وراثت وابسته به X منتقل می‌شود و اغلب جنس مذکر گرفتار می‌شوند(6). از آنجایی که پدر بیمار سالم به نظر می‌رسد بنابراین

تشخیص نوع II بیماری نیز صادق نمی‌باشد. نوع III موکوپلی ساکاریدوز، بیماری سان فلیپو می‌باشد که به چهار نوع A (نقص هپاران-5-سولفانامیداز)، B (نقص گلوکز آمیداز)، C (نقص گلوکز آمینیداستیل ترانسفراز) و D (نقص گلوکز آمین-6-سولفات سولفاتاز) طبقه‌بندی می‌شود. جهش‌های ژنی در بازوی بلند کروموزوم 17 و 12 باعث نقص آنزیم‌های مربوطه می‌شوند. در این نوع از بیماری معمولاً قد بیماران طبیعی و درجاتی از عقب ماندگی ذهنی، تشنج و اختلالات رفتاری دیده می‌شود. هم‌چنین موهای بیماران زبر و خشن می‌باشد(7). با وجود این که هیچ کدام از علائم فوق در بیمار مورد بحث وجود ندارد بنابراین تشخیص انواع بیماری سان فلیپو نیز مطرح نمی‌گردد. نوع IV بیماری، مورکیو می‌باشد که به دو گروه A (نقص گلوکز آمین-6-سولفات سولفاتاز) و B (نقص بتا گالاکتوزیداز) طبقه‌بندی می‌شود. در این بیماری، بیماران کوتاه قد بوده و اختلالات استخوانی و کدورت قرنیه نیز وجود دارد. در بیماران برجستگی و شلی مفاصل (hypermobile joints) و هم‌چنین حذفی زانو (Knock-Knees) وجود دارد(8). در بیمار مورد بحث بلعکس مفاصل سفت‌تر از حد معمول می‌باشند. نوع VII بیماری، Sly می‌باشد که به علت جهش ژنی در بازوی بلند کروموزوم 7، نقص آنزیم بتاگلوگورونیداز وجود دارد. در بیماری Sly مشابه هورلر عقب ماندگی شدید ذهنی مشاهده می‌گردد(9) که در بیمار مورد بحث این علامت وجود ندارد. در نوع IX بیماری، جهش ژنی در بازوی بلند کروموزوم 3 نقص آنزیمی هیالورونیداز را ایجاد می‌کند. در این بیماران شکاف کام زیر مخاطی به همراه برجستگی داخل مفصلی نسوج نرم دیده می‌شود(10). نوع VI بیماری، Maroteaux Lamy می‌باشد که نحوه توارث آن به شکل اتوزوم مغلوب بوده و جهش ژنی در بازوی بلند کروموزوم 5 نقص آنزیمی آریل سولفاتاز B را ایجاد می‌کند(11). در نوع VI هوش بیمار طبیعی، کوتاهی قد و اختلالات اسکلتی وجود دارد. حرکات مفصلی بیماران محدود، برجستگی شکم به علت بزرگ شدن طحال و کبد دیده می‌شود(12) و در اکثر

hyaluronidase deficiency. *N Engl J Med.* 1996; 335(14): 1029-33.

2. Wraith JE, Rogers JG, Danks DM. The mucopolysaccharidoses. *Aust Paediatr J.* 1987; 23(6): 329-34.

3. Neufeld E, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver C, Sly W, Childs B, Beaudet A, Valle D, Kinzler K, et al., editors. *The metabolic & molecular bases of inherited disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.

4. Russell C, Hendson G, Jevon G, Matlock T, Yu J, Aklujkar M, et al. Murine MPS I: insights into the pathogenesis of Hurler syndrome. *Clin Genet.* 1998; 53(5):349-61.

5. Muñoz-Rojas MV, Bay L, Sanchez L, van Kuijck M, Ospina S, Cabello JF, et al. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. *J Inher Metab Dis.* 2011;34(5):1029-37.

6. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med.* 2006;8(8):465-73.

7. Di Natale P, Balzano N, Esposito S, Villani GR. Identification of molecular defects in Italian Sanfilippo A patients including 13 novel mutations. *Hum Mutat.* 1998;11(4):313-20.

8. Maroteaux P, Lamy M, Foucher M. [Morquio's disease. Clinical, radiological and biological study]. *Presse Med.* 1963;71:2091-4.

9. Yamada Y, Kato K, Sukegawa K, Tomatsu S, Fukuda S, Emura S, et al. Treatment of MPS VII (Sly disease) by allogeneic BMT in a female with homozygous A619V mutation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21(6):629-34.

10. Triggs-Raine B, Salo TJ, Zhang H, Wicklow BA, Natowicz MR. Mutations in HYAL1, a member of a tandemly distributed multigene family encoding disparate hyaluronidase activities, cause a newly described lysosomal disorder, mucopolysaccharidosis IX. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(11):6296-300.

11. Garrido E, Cormand B, Hopwood JJ, Chabás A, Grinberg D, Vilageliu L. Maroteaux-Lamy syndrome: functional characterization of

بیماران نارسایی قلبی که معمولاً با اختلال در عملکرد دریچه‌های قلبی همراه است وجود دارد (13). در ادرار بیماران متابولیت درمانات سولفات دفع شده (14) و در سیتوزول نوتروفیل‌های خون محیطی بیمار انکلوژیون‌های بزرگ و غیر عادی وجود دارد. با توجه به موارد ذکر شده و علائم کلینیکی و پاراکلینیکی این بیماری که در بیمار مورد بحث نیز وجود دارد، تشخیص بیماری از نوع Maroteaux-Lamy مطرح می‌گردد که به علت کمبود آنزیم آرپل سولفاتاز B ایجاد می‌شود. بیماری Maroteaux-Lamy علائم بالینی مختلفی در مبتلایان ایجاد می‌کند و درمان آن شامل دو بخش درمان‌های حمایتی و درمان‌های علامتی می‌باشد. درمان‌های حمایتی برای تسکین نشانه‌ها و ارتقاء کیفیت زندگی بیماران انجام می‌شود و درمان‌های علامتی شامل پیوند مغز استخوان، جایگزینی آنزیم، ژن درمانی و پیوند سلول‌های بنیادی می‌باشد. پیوند مغز استخوان اگر قبل از 2 سالگی انجام شود و عوارض یاد شده هم بروز نکنند بیمار طول عمر بیشتر و مفیدتری خواهد داشت (15). برای انواع I، II و VI بیماری با استفاده از فناوری نوترکیبی، آنزیم‌های طبیعی تولید و کارآزمایی‌های بالینی هم موثر بودن آنها را در درمان بیماران تأیید کرده است. در حال حاضر درمان اصلی نوع VI با روش آنزیم درمانی و استفاده از داروی Galsulfase (Naglazyme) صورت می‌گیرد که در درمان این گروه بیماران موفقیت آمیز بوده و باعث بهبود رشد و حرکات مفصلی بیماران می‌گردد (16). اما با توجه به این که Galsulfase یکی از داروهای بسیار گران در دنیا می‌باشد (17)، بنابراین اگر مشکلات تهیه دارو و قیمت گران آن حل شود و مسئولان وزارت بهداشت از درمان این دسته بیماری‌های خاص حمایت کنند، باید امیدوار باشیم که مشکل بیماران به زودی حل خواهد شد.

منابع

1. Natowicz MR, Short MP, Wang Y, Dickersin GR, Gebhardt MC, Rosenthal DI, et al. Clinical and biochemical manifestations of

- pathogenic mutations and polymorphisms in the arylsulfatase B gene. *Mol Genet Metab.* 2008; 94(3): 305-12.
12. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:5.
13. Golda A, Jurecka A, Tylki-Szymanska A. Cardiovascular manifestations of mucopolysaccharidosis type VI (Marteaux-Lamy syndrome). *Int J Cardiol.* 2011.
14. Lakhota S, Sharma A, Shrivastava GP, Jain SK. Maroteaux-Lamy syndrome. *Indian J Pediatr.* 2004; 71(10):933-5.
15. Hopwood JJ, Vellodi A, Scott HS, Morris CP, Litjens T, Clements PR, et al. Long-term clinical progress in bone marrow transplanted mucopolysaccharidosis type I patients with a defined genotype. *J Inherit Metab Dis.* 1993; 16(6): 1024-33.
16. Grubb JH, Vogler C, Sly WS. New strategies for enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Rejuvenation Res.* 2010;13(2-3):229-36.
17. Health Care. The World's Most Expensive Drugs, Matthew Herper, *Forbes*, Feb. 22, 2010 (web page ast: <http://www.forbes.com/2010/02/19/expensive-drugs-cost-business-healthcare-rare-diseases.html>)