

Wrodzone zaburzenia tkanki łącznej

Magdalena Oszukowska, Andrzej Kaszuba

Wprowadzenie

Tkanka łączna jest złożonym układem, na który składają się wyspecjalizowane komórki pochodzące z mezenchymy oraz włókna zanurzone w istocie podstawowej pełniące funkcje integracyjne, biomechaniczne, regulacyjne, transportowe i ochronne. Skóra właściwa jest rodzajem tkanki łącznej.

Istota podstawowa tkanki łącznej, o charakterze żelu wiążącego wodę, w mikroskopie świetlnym przybiera formę bezpostaciową. Na istotę podstawową składają się glikozamino-

glikany, które wiążą się z białkami, tworząc proteoglikany oraz glikoproteiny. Glikozaminoglikany (GAG) są dwucukrami zbudowanymi z kwasu glukuronowego lub indurowego oraz acetyloglukozaminy czy acetylogalaktozaminy. Najczęściej występujące glikozaminoglikany wymieniono w **tabeli 1**.

Z wyjątkiem kwasu hialuronowego, wszystkie GAG wiążą jony siarczanowe i łączą się z białkiem, tworząc siarczany zwane proteoglikanami. Proteoglikany natomiast wraz z kwasem hialuronowym wytwarzają agregaty proteoglikanów. Głównym proteoglikanem skóry jest dekoryna, która składa się z siarczanu dermatanu lub chondroityny i reguluje odkładanie się włókien kolagenu w istocie podstawowej.

Glikoproteiny (GP) zbudowane są z oligosacharydów i białka. Do najważniejszych GP zaliczamy fibronektynę, lamininę i osteopontynę. Odpowiadają one za przyleganie do podłoża komórek oraz kierowanie ruchem w obrębie tkanki łącznej.

Kolagen jest białkiem fibrylarnym, najczęściej spotykanym w organizmie, stanowiącym 25% wszystkich białek. Makrocząsteczka kolagenu zbudowana jest z trzech spiralnie zwiniętych dookoła siebie łańcuchów polipeptydowych tworzących helisę α zwaną tropokolagenem. Wśród aminokwasów najliczniej występujących w kolagenie trzeba wymienić glicynę, stano-

Tabela 1. Najważniejsze glikozaminoglikany tkanki łącznej

| |
|--|
| Glikozaminoglikany istoty podstawowej tkanki łącznej |
| 4-siarczan chondroityny |
| 6-siarczan chondroityny |
| Siarczan keratanu |
| Siarczan dermatanu |
| Siarczan heparanu |
| Heparyna |
| Kwas hialuronowy |

wiącą ok. 35% wszystkich aminokwasów, oraz prolinę (12%). Do specyficznych aminokwasów należą natomiast hydroksylizyna i hydroksypolina. Z uwagi na różnorodność aminokwasów oraz różny charakter glikozylacji białek, wyróżnia się ok. 27 rodzajów kolagenu. W organizmie najczęściej stwierdza się kolagen typu I, stanowiący 90% kolagenu. W skórze natomiast poza kolagenem typu I występują również kolageny typu III, V, VI, XI. W obrębie reszty lizyny budującej włókna kolagenu typu I tworzą się kowalencyjne wiązania krzyżowe na końcach struktury przestrzennej, które warunkują większą stabilizację włókien i zwiększają wytrzymałość na rozciąganie. Mutacja genów tych polipeptydów przyczynia się do powstania wrodzonej łamliwości kości, a mutacje kolagenu wywołują zespół Ehlersa-Danlosa. Kolagen typu IX, XII tworzy potrójną helisę, która jest przerywana obszarami o odmiennej strukturze przestrzennej. Znajdują się one na zewnątrz włókien kolagenowych, łącząc je ze sobą oraz z pozostałymi elementami macierzy pozakomórkowej.

Włókna sprężyste zbudowane są z glikoproteiny – elastyny oraz zatopionych w niej włókienek. Elastyna należy do tzw. skleroprotein i składa się w dużej mierze z glicyny, proliny, lizyny. Włókienka natomiast budują glikoproteiny zwane fibryliną 1 i 2. Istotną rolę odgrywają także prekursorzy elastyny, które wiążąc się z desminą, stabilizują włókna fibrylinowe. Włókna sprężyste nadające tkankom elastyczność dominują w tętnicach. Mutacje w obrębie genu elastyny wywołują chorobę zwaną skórą wiotką, a mutacje w genie fibryliny odpowiadają za zespół Marfana.

Zespół Marfana (*Marfan syndrome – MS*)

Zespół Marfana jest plejotropową chorobą tkanki łącznej dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, której przyczyną jest mutacja w genie *FBN1* kodującym fibrylinę 1. Występuje rzadko – z częstością 1:5000. Najczęściej obserwowane objawy dotyczą układu sercowo-naczyniowego, narządu wzroku oraz kości. Przebieg choroby jest różny – od postaci z izolowanymi

pojedynczymi objawami po ciężkie, szybko postępujące postaci noworodkowe. Fenotyp kliniczny nie zależy od rodzaju występującej mutacji. Wśród zaburzeń kardiologicznych obserwuje się poszerzenie aorty, rzadziej tętnicy płucnej i tętnic szyjnych lub wewnątrzczaszkowych, co może prowadzić do powstania tętniaków i rozwarstwienia uszkodzonych tętnic. Ponadto występuje niedomykalność zastawek mitralnej i trójdzielnej. Wygląd osoby z chorobą Marfana jest najczęściej charakterystyczny: pacjenci są wysocy, z niską masą mięśniową i niewielką ilością tkanki tłuszczowej, mają długie kończyny i pociągłą twarz ze stłoczonymi zębami. Wśród zmian w narządzie wzroku obserwuje się krótkowzroczność i zwichnięcie soczewki.

Patogeneza

W genie *FBN1* kodującym fibrylinę 1 do tej pory wykryto ok. 2000 mutacji. Poza mutacjami dziedziczonymi w sposób autosomalny dominujący wykryto również takie o charakterze transmisji autosomalnej recesywnej, o czym trzeba pamiętać w przypadkach sporadycznego występowania choroby (ok. 25%). Rodzaj mutacji nie przekłada się na fenotyp kliniczny u chorych. Wyjątek stanowią mutacje między 24. a 32. eksonem, które odpowiadają za szybko postępującą formę choroby opisywaną jako noworodkowy zespół Marfana. Mutacja *FBN1* przyczynia się do zaburzenia procesu składania białek, gromadzenia mikrofibryli, proteolizy nieprawidłowej fibryliny, jak również do dysregulacji aktywacji TGF- β . U pacjentów z zespołem Marfana obserwuje się podwyższone stężenie TGF- β w surowicy, zwłaszcza u chorych z poszerzeniem opuszki aorty. Do uszkodzenia ściany aorty może przyczynić się również enzym odpowiadający za tworzenie krzyżowych wiązań w obrębie kolagenu i elastyny – oksydaza lizylowa. Stężenie tego enzymu u chorych z zespołem Marfana jest również podwyższone. Do innych biomarkerów zespołu mogą należeć homocysteina oraz czynniki stresu oksydacyjnego, których wartości są podwyższone u pacjentów z cięższą postacią choroby.

Manifestacje dermatologiczne

Objawy skórne zazwyczaj nie mają dużego znaczenia klinicznego. Rzadko obserwuje się rozstępy na skórze oraz zmiany typu *elastosis perforans serpiginosa* (zmiany skórne o nieznanej etiologii, charakteryzujące się występowaniem keratocytynych grudek rumieniowych lub koloru skóry, powiększających się odśrodkowo, tworząc pełzające, łukowate wzory pozostawiające zanikowe centrum). To co od razu wzbudza podejrzenie choroby, to charakterystyczny wygląd – pociągła twarz z powodu wydłużonej czaszki (dolichocefalia), gotyckie podniebienie oraz cofnięcie i niedorozwój żuchwy, a także stłoczenie zębów. Gałki oczne mogą być zapadnięte, a szpary powiekowe ustawione skośnie w dół. Zmianom towarzyszy arachnodaktylia, czyli wydłużone pająkowate palce rąk oraz typowa budowa ciała tzw. marfanoidalna: chory jest wysoki i szczupły ze zmniejszeniem stosunku górnej połowy ciała do dolnej (poniżej 0,85), a stosunek rozpiętości ramion do wzrostu jest zwiększony (powyżej 1,05). Ponadto obserwuje się deformację mostka, stóp, nadmierną ruchomość w stawach i przykurcze oraz skoliozę lub kifozę piersiowo-lędźwiową.

Ocena i diagnostyka manifestacji narządowych

Rozpoznanie Zespołu Marfana opiera się na zmodyfikowanych kryteriach z Gandawy z 2010 r. (tab. 2).

Diagnostyka różnicowa

Inne choroby wywołane przez mutację *FBN1*:

Fenotyp MASS jest akronimem pierwszych liter narządów i elementów układu sercowo-naczyniowego, w których widoczne są zmiany (*mitral valve, aorta, skin, skeleton*). Dotyczy on zastawki mitralnej, aorty, skóry i układu kostno-szkieletowego. Wśród objawów budzących podejrzenie MASS obserwuje się wypadanie płatków zastawki mitralnej, niepostępujące poszerzenie opuszki aorty (*Z-score* < 2). Ponadto występują rozstępy skórne, skolioza, wady bu-

Tabela 2. Kryteria rozpoznania zespołu Marfana, Gandawa 2010 r. (wskaźnik *Z-score* – średnica opuszki aorty w przeliczeniu na wiek i powierzchnię ciała)

Negatywny wywiad rodzinny w kierunku zespołu Marfana oraz:

- Poszerzenie aorty (≥ 2 wskaźnik średnicy aorty *Z-score*) i zwężenie soczewki
- Poszerzenie aorty (≥ 2 wskaźnik średnicy aorty *Z-score*) i mutacja w obrębie genu *FBN1*
- Poszerzenie aorty (≥ 2 wskaźnik średnicy aorty *Z-score*) i ≥ 7 punktów za kryteria systemowe (tab. 3)
- Zwężenie soczewki (≥ 2 wskaźnik średnicy aorty *Z-score*) i mutacja *FBN1* oraz znane poszerzenie aorty

Wywiad rodzinny w kierunku zespołu Marfana dodatni oraz:

- Zwężenie soczewki
- Punktacja ≥ 7 punktów za kryteria systemowe (tab. 3)
- Poszerzenie aorty (*Z-score* ≥ 2 u pacjentów > 20. r.ż. oraz ≥ 3 u młodszych osób)

dowy klatki piersiowej, nadmierna ruchomość stawów (kryteria kliniczne, tzw. systemowe ≥ 5). Nie stwierdza się natomiast zwężenia soczewki.

Zespół prolapsu mitralnego charakteryzuje się występowaniem pojedynczych cech kryteriów systemowych < 5, wypadaniem płatków zastawki mitralnej i wskaźnikiem średnicy aorty *Z-score* < 2.

Rodzinna ektopia soczewki, w której obserwuje się tylko objawy okulistyczne związane ze zwężeniem soczewki.

Inne:

- Wrodzona arachnodaktylia przykurczowa związana z mutacją genu fibryliny 2. Wśród objawów stwierdza się arachnodaktylię, przykurcze stawów obwodowych i postępującą skoliozę.
- Homocystynuria charakteryzuje się występowaniem incydentów zakrzepowych oraz zaburzeniami dotyczącymi soczewki.
- Typ kifoskoliotyczny zespołu Ehlersa-Danlosa.