

Támasztószöveti elváltozások ochronosisban

Józsa László dr.

Összefoglalás: Az ochronosis recesszív öröklődésű enzimopathia, a cystathion-szintetáz enzim hiánya, vagy működésképtelensége. A klinikai tünetek a negyedik decenniumban jelentkeznek. Baleset következtében elhunyt 57 éves férfi boncolási mellékletében találtak ochronosist. A szerző részletesen ismerteti a támasztó szövetek mikroszkópos és ultrastrukturális eltéréseit.

ALTERATIONS OF CONNECTIVE TISSUE IN OCHRONOSIS

Alcaptonuria is a hereditary disease resulting from the accumulation of homogentisic acid within the body, due to the deficiency of homogentisic acid oxidase. Its main clinical feature is dark brown discoloration of urine, caused by high urinary output of homogentisic acid. There are no additional symptoms or signs of the disease until the fourth decade of life, when ochronosis develops. Life-long accumulation of abnormal metabolites is manifested by severe spondylosis, peripheral arthropathy, tendon rupture, osteoporosis, as well as aortic valve stenosis and skin pigmentation. These features of the disease are related to the affinity of homogentisic acid to connective tissue and its effect on collagen structure. The case of a 54-years-old male, who died in an accident, is presented.

Az ochronosis (szinonimák: homocystinuria, alcaptonuria, homogentisin-acid uria) az esetek többségében autoszómális recesszív öröklődésű megbetegedés. Az 1970-es években derült ki, hogy egyes kozmetikumok, bőrfehéritő eljárások szintén kiválthatják az ochronosist (Olumide és mtsai 2008, Tan és mtsai 2008). Mind a genetikai megbetegedés, mind az exogén úton kialakult kórkép hátterében a cystathion-szintetáz enzim hiánya, vagy működésképtelensége áll, aminek következtében a metionin, homocystin és homogentizinsav (más néven ochronosis pigment) felszaporodik a szövetekben. A barnás-fekete festékanyag elsősorban a kollagén rostokhoz kötődik, legintenzívebben az I. és II. típusúhoz, kisebb mértékben a III., IV., V. kollagénhez és rugalmas rostokhoz. A szövetekben felhalmozódó pigment elszínezi azokat, gyakorta a bőr és a felületesen elhelyezkedő porcok (fül- és orrporc) szürkésfeketéké válnak. A vizelet sötétbarna, nagy mennyiségű festékanyagot tartalmaz. Nincs arra semmi féle szabályszerűség, hogy a pigment lerakódás mely szöveteket károsítja leginkább. Olykor a szívbillentyűk és belhártya érintettsége okoz szívelégtelenséget (Waulty és mtsai 2009), máskor a csontok és/vagy az inak károsodása áll előtérben (Filippou és mtsai 2008, Józsa és Kannus 1997), leggyakrabban azonban a nagy ízületek porc elváltozása uralja a klinikai és patológiai képet (Araki és mtsai 2009, Shimizu és mtsai 2007). Az ízületi porcban lerakódó



1. kép. A femur condylusok és patella porca, az ízületi tok, a quadriceps-in sötét, barnásfekete színű.

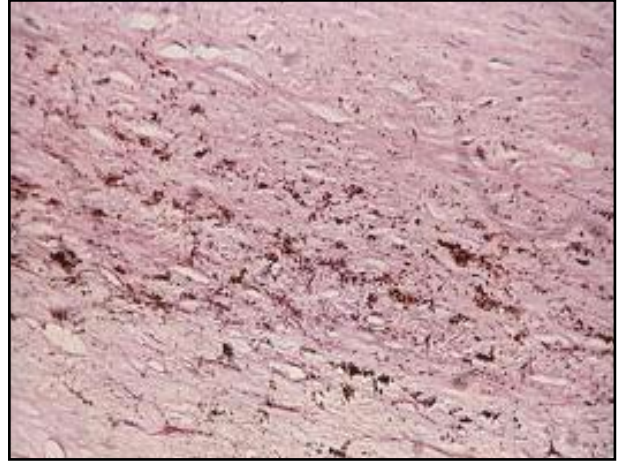
homogentizinsav miatt az alapállomány glikózaminoglikán molekulái töredeznék, a poliszaccharida-protein komplex felbomlik, és ez vezet osteoarthritis kialakulásához.

ESETISMERTETÉS

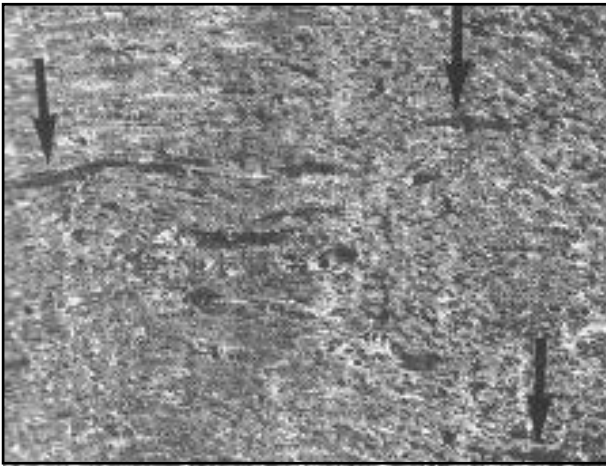
Az 57 éves férfi balesetét követően hunyt el az egykori Országos Traumatológiai Intézetben. Rövid idejű ápolása alatt végig eszméletlen, ezért sem kórelőzménye, sem családi anamnézise nem ismert. Boncolási mellékletként a bőr hamuszürke színét, a fülkagyló és orrcsúcs



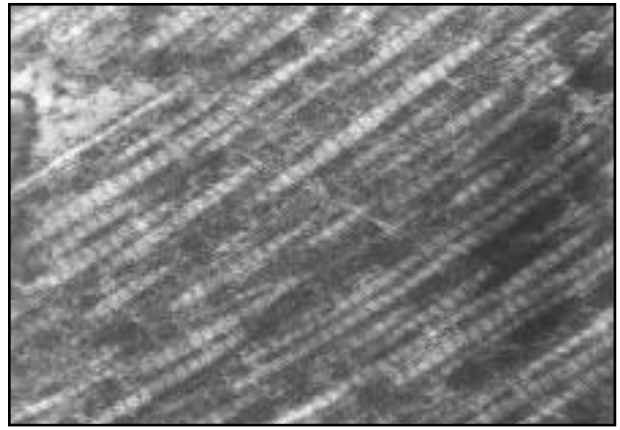
2. kép. A fascia lata elszíneződése.



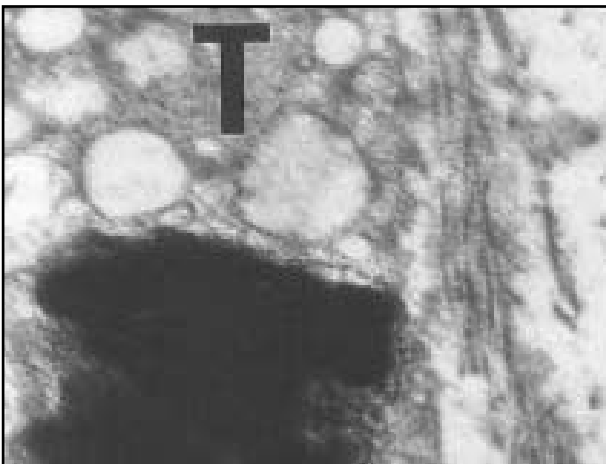
3. kép. A quadriceps-in kollagén rostozatán számos ochronosis pigmentszemcse látszik. HE festés, 100 x



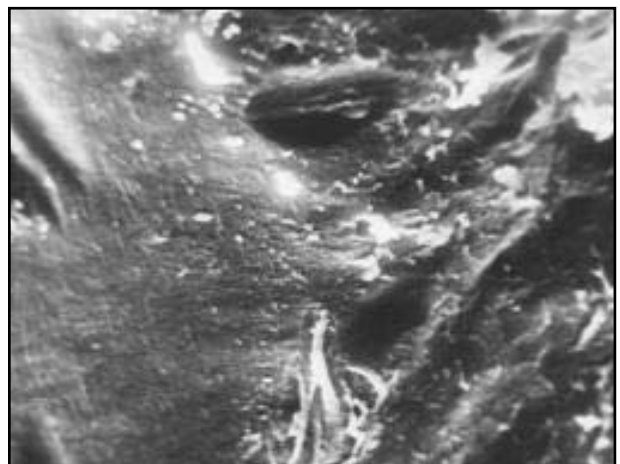
4. kép. A kollagén fibrillumok felületén pigmentkicsapódás látható (nyíl). Transzmissziós elektronmikroszkópos felvétel. Eredeti nagyítás 2400 x.



5. kép. A kollagén fibrillumokra rakódott pigment elfedi azok harántcsikolatát. Transzmissziós elektronmikroszkópos felvétel. Eredeti nagyítás 18 000 x.



6. kép. Degenerált tenocyt (T) plasmájában óriási pigmentrög. Transzmissziós elektronmikroszkópos felvétel. Eredeti nagyítás 18 000 x.



7.kép. A patella porc-felületének pásztázó elektronmikroszkópos képe. A felület egyenetlen, a kollagén rostok töredeztettek. Pásztázó elektronmikroszkópos felvétel. Eredeti nagyítás 750 x.

sötétszürke elszíneződését láttuk. Az ízületi porc, a fasciák, inak sötét barnásfeketék (1 és 2. kép). A csontkéreg kevésbé a szivacsos állomány jobban elszíneződött volt. Szövetteni és elektronmikroszkópos vizsgálat a quadriceps ínből és a combcsont distalis végének, valamint a patellának porcából készült.

Az ín struktúrája fellazult, a kollagén rostok változó vastagságúak, közöttük az alapállomány felszaporodott. Az ínrostok felületén dús, barna színű pigment kicsapódás látszott (3. kép). A transzmissziós elektronmikroszkópos felvételeken kiderült, hogy a pigmentrögök nemcsak a rostok felületén, illetve az interfibrillaris résekben rakódtak le, hanem olykor magát az elemi fibrillumot is átítatják, s ezzel annak szokványos szerkezete elvész. A degenerált tenocytokban hatalmas pigmentrögöket találtunk (4., 5., 6. kép). Az ízületi porc felületi membránja töredezett, a felszín közeli porcsejtek elpusztultak, lacunáik üresek, a porc kollagén rostjai töredezték (7. kép).

MEGBESZÉLÉS

Az öröklődő ochronosis ritka megbetegedés előfordulási arányát egy az ötszázezer, és egy az egymillió lakos között adják meg. Valószínűleg ennél sokkal gyakoribb, ugyanis a hazai irodalomban is jó néhány beteg ismertetésével találkozunk. A legrégebbi esetet Stenn és mtsai (1977) észlelték, amikor az i.e. 1500 körül élt egyiptomi férfi múmiájában diagnosztizálták a megbetegedést. Az endogén ochronosis gén-mutáció következménye, amely olykor évszázadokra visszamenően kimutatható (Tóth és mtsai 2010). A betegség hosszú ideig nem okoz panaszokat (a sötétbarna vizeleten kívül), klinikai tünetei 40-50 éves kor körül jelentkeznek (Chang és mtsai 2009). Első sorban ízületi panaszok, majd a csontokon is jellegzetes radiológiai eltérések keletkeznek. A lágyrészek (ínak, fasciák) károsodása ultrahang vizsgálattal mutathatók ki (Filippou és mtsai 2008). A rövid idő alatt kialakuló

arthrosis miatt csípő-, és térdízületi arthroplastica válhat szükségessé (Araki és mtsai 2009, Shimizu és mtsai 2007). Esetünk kórelőzménye ismeretlen, feltételezzük, hogy korábban is tudott bajáról, azonban a kórkép diagnosztizálására csak a boncoláskor került sor.

Az exogén ochronosis Európában nem gyakori, főként az Egyesült Államokban, valamint Kínában észlelték, hogy a bőr depigmentálására használt hidroquinon és más kozmetikumok előidézhetik a megbetegedést.

IRODALOM

- Araki K., Sudo A., Hasegawa M., Uchida A.: Devasting ochronotic arthropathy with successful bilateral hip and knee arthroplasty. *J. Clin. Rheumatol.* 15, 138-140, (2009).
- Chang SS., Ek KT., Pilatsios V.: Black bones: a case of incidental discovery of ochronotic arthropathy. *Med. J. Austr.* 190, 398-400, (2009).
- Filippou G., Frediani B., Selvi E., és mtsai.: Tendon involvement in patients with ochronosis: an ultrasonographic study. *Ann. Rheum. Dis.* 67, 1785-1786, (2008).
- Józsa L., Kannus P.: Human tendon. *Anatomy, Physiology and Pathology. Human Kinetics. Champaign/Illetve* 1997.
- Olumide YM., Akinkugbe AO., Altraide D.: Complications of chronic use of skin lightening cosmetics. *Int. J. Dermatol.* 47, 344-353, (2008).
- Shimizu I., Hamada T., Khalpey Z. és mtsai.: Ochronotic arthropathy. Pathological evidence of acute destruction of the hip joint. *Clin. Rheumatol.* 26, 1189-1181, (2007).
- Stenn FF., Milgram JW., Lee SL. és mtsai.: Biochemical identification of homogentisic acid pigment in an ochronotic Egyptian mummy. *Science*, 197, 566-568, (1977).
- Tan SK., Sim CS., Goh CL.: Hidroxyquinone-induced exogenous ochronosis in Chinese. Two case report and review. *Int. J. Dermatol.* 47, 639-640, (2008).
- Tóth K., Kis LZ., Lénárt E., Juhász K., Takács K., Bender T., Szabó J.: Familial ochronotic arthropathy caused by a gene mutation traced three hundred years. *J. Bone Spine*, 77, 355-357, (2010).