

Hunter syndrome

Supanida Kwangsukstid MD,

Patcharin Janjumrajsang MD,

Niramol Vasharangsri MD.

ABSTRACT:

KWANGSUKSTID S, JANJUMRAJSANG P, VASHARANGSRI N. HUNTER SYNDROME. THAI J DERMATOL 2004; 20: 148-156.

THE INSTITUTE OF DERMATOLOGY, BANGKOK, THAILAND.

We report a case of Hunter syndrome. An 8 year old Thai boy presented with multiple solid skin colored papules on both scapulae and generalized thick, inelastic skin since he was 6 year old. The histopathology showed deposited of mucin in the dermis and urine mucopolysaccharide was positive. This is a rare inherited disease with progressive deterioration and no effective treatment.

Key word: Hunter syndrome, mucopolysaccharide

บทคัดย่อ:

สุภณิดา กว้างสุขสถิตย์ พัทรินทร์ จันทรจรัสแสง นิรมล วัชรรังษี รายงานผู้ป่วย HUNTER SYNDROME วารสารโรคผิวหนัง 2547; 20: 148-156.

รายงานผู้ป่วย Hunter syndrome ในเด็กชายไทยอายุ 8 ปี ซึ่งมาด้วยคúmุ่นจำนวนมากบริเวณสะบักสองข้าง และมีผิวหนังบริเวณแขนขาหนาต่งขึ้น ตั้งแต่อายุ 6 ปี ผลการตรวจทางพยาธิพบการเพิ่มขึ้นของสารมิวซินในชั้นผิวหนัง และพบสารมิวโคโพลิแซคคาไรด์ในปัสสาวะ Hunter syndrome เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบได้น้อย อาการของโรคจะเลวลงตามอายุและยังไม่พบวิธีการรักษาที่ได้ผล

คำสำคัญ: โรคฮันเตอร์, สารมิวโคโพลิแซคคาไรด์

บทนำ

Hunter syndrome หรือ mucopolysaccharidosis type II เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบน้อย เกิดจากการขาดเอนไซม์ iduronate sulfatase ทำให้มีการสะสมของสาร mucopolysaccharide ชนิด dermatan sulfate และ heparan sulfate ในเนื้อเยื่อของอวัยวะต่างๆ รวมทั้งผิวหนัง¹ ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการผิวหนังหนาต่งขึ้นทั่วไป และมีคúmุ่นสีเนื้อขึ้นเป็นกลุ่มที่บริเวณสะบักสองข้าง ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของโรคนี้² อาการแสดงทางระบบอื่นได้แก่ตัวเตี้ย ใบหน้ามีลักษณะจำเพาะ มักมีตบและม้ามโต มีการติดขัดของข้อต่อต่างๆ มือมีลักษณะกว้างและนิ้วสั้น ระดับสติปัญญาต่ำกว่าปกติ และอาจมีอาการหูตึง ผู้ป่วยจะมีอาการเลวลงเรื่อยๆ และมักเสียชีวิตภายในอายุ 20 ปี

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุ 8 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดเพชรบูรณ์ มาพบแพทย์ด้วยอาการมีคúmุ่นสีเนื้อขึ้นที่บริเวณสะบักทั้งสองข้างตั้งแต่อายุ 6 ปี ไม่มีอาการคันหรือเจ็บ จำนวนคúmุ่นค่อยๆเพิ่มมากขึ้น และลามไปบริเวณต้นแขนสองข้าง มารดาของผู้ป่วยสังเกตว่าผิวหนังของผู้ป่วยมีลักษณะบวมต่งมากขึ้นกว่าแต่ก่อน

จนผู้ป่วยไม่สามารถกำมือได้ปกติ และสังเกตว่าผู้ป่วยมีท่าเดินที่ผิดปกติ โดยเป็นมาตั้งแต่เริ่มเดินได้

ผู้ป่วยเป็นบุตรคนแรก คลอดครบกำหนด น้ำหนักแรกคลอด 3,400 กรัม มีพัฒนาการปกติ แต่เรียนหนังสือไม่เก่ง

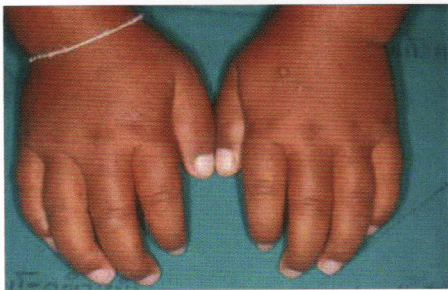
พ่อแม่และน้องสาวของผู้ป่วยปกติดี และไม่มีญาติพี่น้องคนใดที่มีอาการเช่นผู้ป่วย

ตรวจร่างกายทั่วไป พบว่าผู้ป่วยตัวมเตี้ย ความสูง 115 เซนติเมตร (ต่ำกว่าค่ามาตรฐานในช่วงอายุเดียวกัน) น้ำหนัก 30.5 กิโลกรัม มีคอสั้น หน้ามีลักษณะหยาบหนา (coarse facies) จมูกและริมฝีปากหนา ค้างจมูกแบน

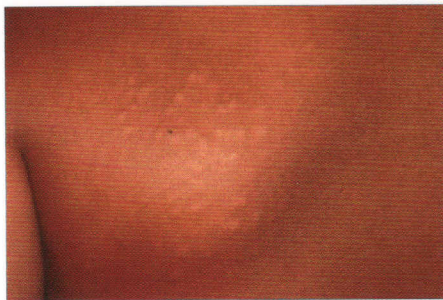
ตรวจระบบผิวหนัง พบผิวหนังบวมหนาขึ้นทั่วทั้งร่างกาย โดยเฉพาะบริเวณแขนขา มือและนิ้วมีขนาดสั้น ข้อมือติดอยู่ในลักษณะงอเล็กน้อย ไม่สามารถกำมือได้สนิท พบผื่นลักษณะเป็นกลุ่ม อยู่บริเวณสะบักและต้นแขนด้านนอกทั้งสองข้าง ลักษณะตุ่มคล้ายก้อนกรวดปูบนทางเดิน (pebbling of the skin)



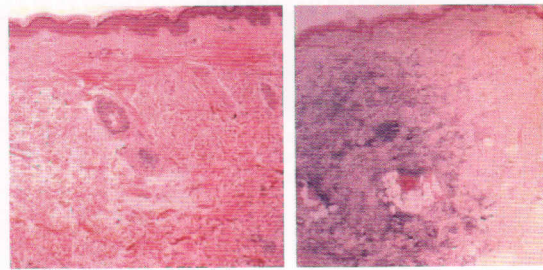
ภาพที่ 1 หน้ามีลักษณะหยาบหนา (coarse facies)
จมูกและริมฝีปากหนา ดังจมูกแบน



ภาพที่ 2. มือและนิ้วบวมหนาขึ้น นิ้วสั้น ข้อนิ้ว
ติดอยู่ในลักษณะงอเล็กน้อย



ภาพที่ 3 กลุ่มสีผิวหนังขึ้นเป็นกลุ่มที่บริเวณ
สะบักสองข้าง ลักษณะคล้ายก้อนกรวดบน
ทางเดิน (pebbling of the skin)



ภาพที่ 4 ผลการตรวจทางพยาธิวิทยา ของคุ่มนูนที่
สะบัก พบช่องว่างระหว่างใยคอลลาเจนมากขึ้น
ในชั้นกลางและชั้นลึกของผิวหนัง ไม่มีการ
เพิ่มขึ้นของ fibroblast และ inflammatory cells
ย้อม alcian blue พบมีการเพิ่มขึ้นของ mucin ใน
ชั้นผิวหนัง

ตรวจร่างกายระบบอื่น ไม่พบการขุ่นของกระจก
ตา (cloudy cornea) การได้ยินอยู่ในระดับปกติ, ตรวจ
ระบบหัวใจและปอดอยู่ในเกณฑ์ปกติ, ตรวจหน้าท้อง
พบตับโตแต่ไม่โต ไม่พบไส้เลื่อน ตรวจระบบ
กล้ามเนื้อและกระดูกพบการคิดงอเล็กน้อยของ
ข้อศอก, ข้อเข่า และข้อสะโพก

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ: complete blood
count, urine analysis, stool examination และ chest X-
ray อยู่ในเกณฑ์ปกติ X-ray both hands พบกระดูกนิ้ว
มือและนิ้วเท้าแบนใหญ่ขึ้น (broad metacarpal bone
and phalanges) ตรวจ echocardiogram พบ prolapsed
of anterior mitral valve leaflet, mild mitral
regurgitation, mild atrial stenosis ตรวจ IQ test อยู่ใน
ระดับ 59 (mild mental retardation)

ผลการตรวจทางพยาธิวิทยา ของคุ่มนูนที่สะบัก
พบช่องว่างระหว่างใยคอลลาเจนมากขึ้นในชั้นกลาง
และชั้นลึกของผิวหนัง ไม่มีการเพิ่มขึ้นของ fibroblast
และ inflammatory cells ย้อม alcian blue พบมีการ
เพิ่มขึ้นของ mucin ในชั้นผิวหนัง

จากผลการตรวจทางพยาธิวิทยา พองะวินิจัยแยกโรคที่มีการสะสมของสาร mucin โดยไม่มีการเพิ่มขึ้นของ fibroblast และ inflammatory cells ได้ดังนี้

1. focal mucinosis
2. self healing juvenile cutaneous mucinosis
3. scleredema
4. pretibial myxedema
5. lichenmyxedematosus/ scleromyxedema
6. reticular erythematous mucinosis
7. mucopolysaccharidosis

เมื่อพิจารณาพร้อมกับลักษณะทางคลินิกที่มีผิวหนังหนา ร่วมกับตุ่มที่ระบิก และเกิดในช่วงอายุเด็ก โรคที่พองจะนำมาแยกโรคได้คือ self healing juvenile cutaneous mucinosis และ mucopolysaccharidosis self healing juvenile cutaneous mucinosis มักเป็นในเด็กอายุ 5-15 ปี มีผื่นเป็นตุ่มสีขาวเกิดขึ้นทันทีพร้อมกับอาการอักเสบของข้อต่อต่างๆ โดยตุ่มที่เกิดขึ้นมักพบบริเวณหน้าและรอบข้อ อาการจะหายเองโดยไม่เหลือพยาธิสภาพใน 2-3 เดือน ซึ่งไม่เข้ากับผู้ป่วยรายนี้ ส่วนกลุ่มโรค mucopolysaccharidosis เป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีการสะสมของสาร mucopolysaccharide ในอวัยวะต่างๆ รวมทั้งที่ผิวหนัง ทำให้ผิวหนังมีลักษณะหนาตึงขึ้น และตรวจพบสารนี้ออกมากับปัสสาวะด้วย โดยโรคในกลุ่มนี้มี 2 โรคที่มีลักษณะผื่นผิวหนังจำเพาะที่บริเวณระบิกเหมือนกับผู้ป่วยรายนี้คือ Hunter syndrome และ Hurler syndrome ใน Hurler syndrome จะมีอาการรุนแรงกว่า และมีการรุนแรงของกระดูกทั่วร่างกาย ในผู้ป่วยรายนี้จึงเข้าได้กับโรค Hunter syndrome มากที่สุด

ได้ส่งปัสสาวะตรวจหาสาร mucopolysaccharide พบให้ผลบวก ซึ่งช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรค Hunter syndrome ในผู้ป่วยรายนี้

บทวิจารณ์

Mucopolysaccharide หรือ glycoaminoglycans เป็นสารที่สร้างมาจาก fibroblast ประกอบด้วยสายคาร์โบไฮเดรตที่มี acidic sugar ซึ่งอาจเป็น iduronic acid หรือ glucuronic acid สลับกับ hexosamine ซึ่งอาจเป็น glucosamine หรือ galactosamine³ แบ่งเป็นหลายชนิด ตามชนิดของน้ำตาลที่เป็นส่วนประกอบ เช่น hyaluronic acid, dermatan sulfate, heparan sulfate, chondroitin sulfate และ keratan sulfate พบเป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์ และแทรกอยู่ระหว่างเซลล์ในเนื้อเยื่อต่างๆ³ การขาดเอนไซม์ที่ใช้ในการย่อยสลายสารเหล่านี้ ทำให้มีการสะสมของสารในเนื้อเยื่อและขับออกมาปัสสาวะ ทำให้เกิดภาวะ mucopolysaccharidosis โรคในกลุ่มนี้เกือบทั้งหมดถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ยกเว้น Hunter syndrome ที่ถ่ายทอดแบบ X-linked recessive จึงพบผู้ป่วยเฉพาะเพศชาย ตารางที่ 1 เป็นการสรุปลักษณะทางคลินิก, เอนไซม์ที่ขาด และชนิดของ mucopolysaccharide ที่สะสมของโรคต่างๆในกลุ่มนี้⁴

Hunter syndrome ได้ถูกบรรยายเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ.1917⁵ พบอุบัติการณ์การเกิดโรคประมาณ 1/130,000 ของเด็กชายที่ถือกำเนิด⁶

ตารางที่ 1 Summary of the Mucopolysaccharidoses

Type	Eponym	MPS Stored	Enzyme Deficiency	Clinical manifestations
IH	Hurler	DS, HS	α -L iduronidase	Dysostosis multiplex, organomegaly, mental retardation, corneal clouding
IS	Scheie	DS, HS	α -L iduronidase	Stiff joints, normal intelligence, corneal clouding
II	Hunter	DS, HS	iduronate sulfatase	Dysostosis multiplex, organomegaly, mental retardation, flesh-colored papules, no corneal clouding
IIIA	Sanfilippo	HS	heparin sulfate sulfaminidase	Severe neurologic degeneration, no coarse features, behavior changes
IIIB	Sanfilippo	HS	α -N-acetyl-D glucosaminase	Same as IIIA
IIIC	Sanfilippo	HS	glucosamine-N-acetyl transferase	Same as IIIA
IIID	Sanfilippo	HS	N-acetyl glucosamine-6-sulfatase	Same as IIIA
IVA	Morquio	KS	N-acetyl galactosamine-6-sulfatase keratan sulfate galactosidase	Skeletal abnormalities, corneal clouding, odontoid hypoplasia
IVB	Morquio	KS	N-acetyl galactosamine-4-sulfatase	Same as IVA
VI	Maroteaux-Lamy	DS	β -glucuronidase	Dysostosis multiplex, normal intelligence, corneal clouding, hepatosplenomegaly
VIII	Sly	CS, DS, HS		Dysostosis multiplex, hepatosplenomegaly

MPS = mucopolysaccharides; DS = dematan sulfate; HS = heparin sulfate; CS = chondroitin sulfate.

ลักษณะทางคลินิก¹ แรกเกิดเด็กมักจะปกติดี ลักษณะเฉพาะของใบหน้า เริ่มแสดงออกภายในอายุ 1 ปี ใบหน้าดูหนาขึ้น จมูกและริมฝีปากหนา ค้างจมูกแบน หน้าผากเด่น ลิ้นหนา เมื่อเริ่มเดินจะมีลักษณะท่าเดินที่ผิดปกติซึ่งเป็นผลจากความผิดปกติของกระดูกที่เรียก dysostosis multiplex มีการโก่งของกระดูกสัน

หลังช่วงลำตัว (thoracic kyphosis) มีการติดยึดของข้อต่อต่างๆ ลักษณะอื่นที่พบ มีกะโหลกศีรษะใหญ่, คอสั้น, และนิ้วมือหนา บริเวณหน้าท้องมักจะยื่นออกเนื่องจากมีตับม้ามโต มีการติดเชื่อบริเวณทางเดินหายใจส่วนบนน้อยเนื่องจากการตีบของหลอดลม

อาการทางระบบประสาท พบมีระดับสติปัญญาต่ำกว่าปกติ และสติปัญญาจะเสื่อมลงเรื่อยๆ แต่ในรายที่เป็นไม่รุนแรง จะมีระดับสติปัญญาปกติ

ลักษณะอื่นที่พบ อาจมีอาการหูตึงและการติดเชื้อในหูบ่อย พบได้เส้นทางสะดือและขาหนีได้บ่อย ลิ้นหัวใจมักจะหนาเนื่องจากการสะสมของสาร mucopolysaccharide ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะการทำงานของหัวใจล้มเหลว และเป็นสาเหตุการตายได้

อาการทางผิวหนังที่ถือเป็น cutaneous marker² ใน Hunter syndrome คือตุ่มนูนบริเวณสะบักสองข้าง ซึ่งมักจะเกิดในช่วงอายุ 2-3 ปีแรก และเพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ เมื่อตุ่มจำนวนมากเรียงชิดกัน จะทำให้มีลักษณะคล้ายตาข่าย (reticular pattern) หรือมองดูคล้ายก้อนกรวดปูบนทางเดิน (pebbling of the skin) ตำแหน่งที่พบบ่อยคือบริเวณสะบักแต่อาจพบที่หัวไหล่, ต้นแขน, หน้าอกส่วนบน และต้นขาด้านนอกได้ ไม่ทราบเหตุผลแน่นอนว่าทำไมจึงพบบ่อยที่บริเวณเหล่านี้ แต่อาจเป็นเนื่องจากบริเวณเหล่านี้มีผิวหนังที่หนากว่าบริเวณอื่น จึงมีการสะสมของ mucopolysaccharide มาก ตุ่มเหล่านี้สามารถหายไปได้เอง² ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับ connective tissue nevi โดย connective tissue nevi มักจะมีการกระจายของตุ่มมากกว่าที่จะรวมกันเฉพาะบางตำแหน่ง และต้องแยกจาก localized amyloidosis และ papular mucinosis โดยสองโรคหลังนี้มักจะมีอาการคันหรือมีลักษณะอาการอักเสบร่วมด้วย⁷

ลักษณะทางผิวหนังที่อาจพบได้แต่ไม่ได้รับความสนใจคือ ผิวหนังบริเวณมือบวมหนาและตึงขึ้น (scleroderma-like appearance) ซึ่งจะต้องแยกจากโรค

อื่นที่มีผิวหนังบริเวณปลายมือปลายเท้าแข็งขึ้นเช่น systemic sclerosis

ลักษณะทางผิวหนังอื่นๆที่พบได้แต่ไม่จำเพาะกับโรคคือ มีผิวหนังหนาขึ้นทั่วไป, ขนเพิ่มขึ้น (hirsutism) และผมหยิกหนา

โรคนี้ต้องแยกจาก Hurler syndrome ซึ่งมีลักษณะทางคลินิกคล้ายคลึงกัน แต่ Hunter syndrome จะมีความรุนแรงของโรคน้อยกว่า และไม่มี cloudy cornea สรุปลักษณะจำเพาะที่ทำให้วินิจฉัยโรค Hunter syndrome แยกจากโรคอื่นในกลุ่ม mucopolysaccharidosis คือ 1.เป็นเฉพาะในผู้ชาย 2. clear cornea และ 3.ลักษณะผิวหนังพบ pebbling of the skin

การวินิจฉัยโรคขั้นต้นทำได้โดยการตรวจหาสาร mucopolysaccharide ในปัสสาวะ ส่วนการแยกชนิดของโรค ต้องตรวจหาระดับของเอนไซม์ที่จำเพาะในเซลล์เม็ดเลือดขาวและเซลล์ fibroblast

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของผิวหนัง ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรค โดยจะพบลักษณะ metachromatic granules และ vacuole ใน fibroblast เมื่อย้อมด้วย Giemsa stain หรือ toluidine blue เรียกว่า gargoye cell ซึ่งมีลักษณะคล้าย mast cell^{8,9}

จุลทรรศน์อิเล็กตรอนพยาธิวิทยา จะพบลักษณะ laminated, electron dense residual bodies ใน fibroblast, schwann cell และ macrophage ซึ่งบ่งบอกถึง unmetabolized mucopolysaccharides^{8,9}

พยากรณ์โรคและการรักษา

พบโรคจะมีอาการเลวลงตามลำดับ และผู้ป่วยมักเสียชีวิตภายในอายุ 20 ปี แต่ในรายที่มีความรุนแรงของโรคน้อย จะมีระดับสติปัญญาปกติ และสามารถ

ดำรงชีวิตอยู่ได้นานมากกว่า 20 ปี บางรายอายุขึ้นถึง 60 ปี ยังไม่มีการรักษาใดที่ทำให้โรคดีขึ้นชัดเจน มีความพยายามให้พลาสมาและเม็ดเลือดขาว และการปลูกถ่ายเซลล์ fibroblast เพื่อทดแทนเอนไซม์ที่ขาด แต่ก็ไม่ได้ผล อาจเป็นเพราะเอนไซม์ iduronate sulfatase มีอายุสั้น ส่วนการปลูกถ่ายไขกระดูกพบว่า ช่วยชะลอการแย่ลงของโรค แต่ก็ยังไม่ประสบความสำเร็จเท่าที่ควร ปัจจุบันมีการศึกษาถึงวิธีทำ gene transfer เพื่อแก้ไขเอนไซม์ที่ขาดในระดับ hematopoietic stem cell แต่ก็ยังไม่เป็นผลสำเร็จ⁴

References

1. Mallory SB, Krafchik BR. Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis II). *Pediatr dermatol* 1990;7:150-2.
2. Prystowsky SD, Maumenee IH, Freeman RG, Herndon JH, Harrod MJ. A cutaneous marker in the

Hunter syndrome — a report of four cases. *Arch Dermatol* 1977; 113: 602-5.

3. Gallo RL, Trowbridge JM. Proteoglycans and glycoaminoglycans of skin. In: Freeberg IM, Eisen AZ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6 ed. New York, McGraw-Hill 2003; 210-5.
4. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharide storage diseases. In: Scriver CR, Beaudet AV, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*, 6 ed. New York: McGraw-Hill 1989; 1565-82.
5. Hunter C. A rare disease in two brothers. *Proc R Soc Med* 1917; 10: 104-16.
6. LeGuern E, Couillin P, Oberle I, et al. More precise localization of the gene for Hunter syndrome. *Genomics* 1990; 7: 358-62.
7. Thappa DM, Singh A, Jaisankar TJ Rao R, Ratnakar C. Pebbling of the skin: a marker of Hunter's syndrome. *Pediatr Dermatol*. 1998; 15: 370-3.
8. Hashimoto K, Niizuma K. Hunter's disease. In: *Skin pathology by light and electron microscopy*. Tokyo: Igaku-Shoin, 1983; 106.
9. Panine VV, Hashimoto K. What syndrome is this? Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis II). *Pediatr Dermatol*. 1995; 12: 307-2.