



## Diz okronotik artropatisi ve artroskopik bulguları

### *Knee ochronotic arthropathy and arthroscopic findings*

Cemal KURAL, Ercan Mahmut ÇETİNUS, Alev KURAL,<sup>1</sup> Ali Akın UĞRAŞ, İbrahim KAYA

*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, <sup>1</sup>Klinik Biyokimya Laboratuvarı*

Okronotik artropati, alkaptonürili olgularda nadir görülen bir patolojidir. Alkaptonuri, homogentisik asit oksidaz enzim eksikliğine bağlı olarak homogentisik asit pigmentinin kıkırdak, menisküs, ligamanlar ve değişik dokularda birikmesiyle bulguların ortaya çıktığı, herediter metabolik bir hastalıktır. Bu pigmenter değişiklikler okronozis olarak adlandırılır. Bu yazıda, diz yakınmaları sonucu yapılan diz artroskopisi sırasında menisküs ve kıkırdaklarda kahverengi-siyah renk değişimi saptanan ve ileri araştırmalarla alkaptonüri tanısı konan 50 yaşında bir kadın hasta sunuldu.

**Anahtar sözcükler:** Alkaptonüri/tanı; artrit; artroskopi; diz eklemi/patoloji; okronozis/etyoloji.

Ochronotic arthropathy is a rare condition found in patients with alkaptonuria which is a hereditary metabolic disease associated with deposition of homogentisic acid derivatives in the articular cartilage, menisci, ligaments, and connective tissues due to homogentisic acid oxidase deficiency. These pigmentary changes are termed ochronosis. We presented a 50-year-old woman in whom arthroscopic examination of the right knee revealed brown-black discoloration of the articular cartilage and menisci leading to the diagnosis of alkaptonuria by further laboratory examinations.

**Key words:** Alkaptonuria/diagnosis; arthritis; arthroscopy; knee joint/pathology; ochronosis/etiology.

Alkaptonüri, fenilalanin ve tirozin aminoasitlerinin metabolizmasında etkili olan homogentisik asit oksidaz (HGAO) enzim eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan ve 250 bin doğumda bir görülen otozomal resesif geçişli nadir bir metabolik hastalıktır.<sup>[1-3]</sup>

Alkaptonürideki koyu renkli idrar, ilk kez 1584 yılında Scribonius tarafından idrarları siyah renkte olan okul çocuklarında tanımlanmıştır.<sup>[4]</sup> Bu hastalıkta karaciğer ve böbrekteki HGAO'nun kısmi ya da tam yokluğuna bağlı olarak kanda homogentisik asit birikir ve idrar ile atılır.<sup>[4]</sup> İdrar ile atılan homogentisik asidin hava ile teması sonucu idrarın rengi mavi-siyaha değişir. Homogentisik asit ve oksidasyon ürünleri vücutta özellikle hiyalin kıkırdak, tendon ve ligamanlarda birikir. Homogentisik asidin bu dokuların dışında deri, sklera, kulak, timpanik membran, kalp kapakçıkları, böbrek tübül hücreleri, pankreas

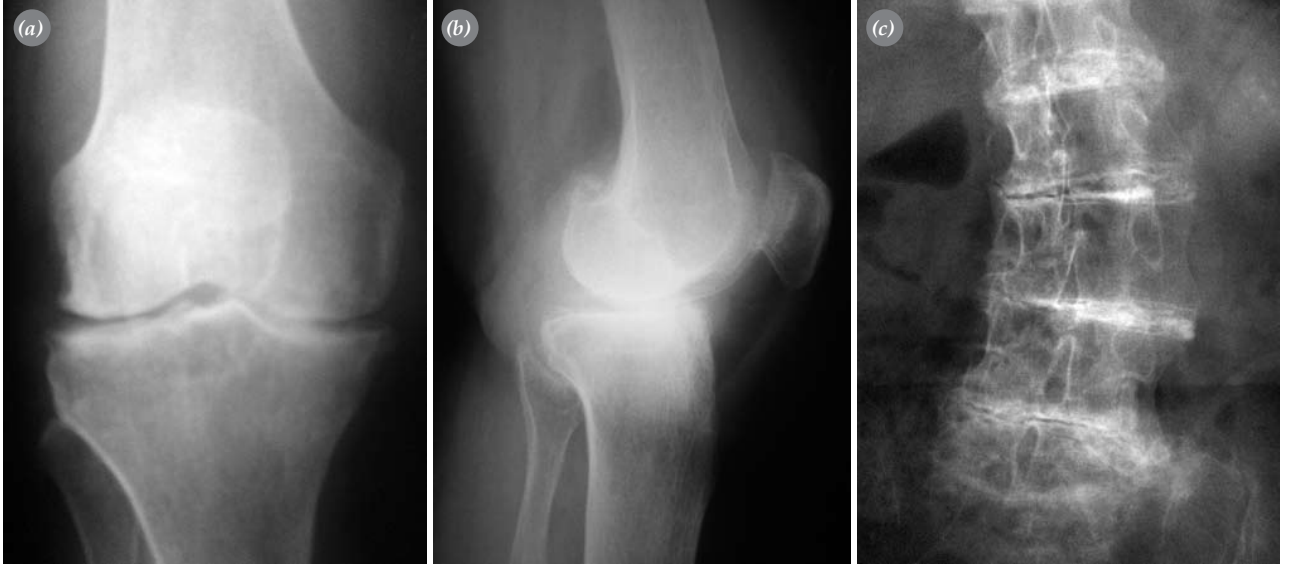
ve büyük arterlerin duvarlarında da biriktiği bildirilmiştir.<sup>[5,6]</sup> Homogentisik asidin dokularda birikmesi sonucu dokuların rengi siyaha değişir ve ilerleyici doku hasarı ortaya çıkar. Özellikle eklemler mekanik streslere daha duyarlı ve daha kırılabilir hale gelerek, kıkırdakta yetmezlik ve dejeneratif değişiklikler gelişir. Dokularda mavi-siyah pigmentasyon, idrar renginin mavi-siyaha değişmesi ile birlikte dejeneratif artrit gelişmesi okronozis olarak tanımlanır.

Okronozis ilk kez 1866 yılında Virchow tarafından, bir nekropsis materyalinde değişik dokularda toprak renginde pigmentasyon görülmesi üzerine tarif edilmiştir. Gross ve Allard 1907'de alkaptonürili bazı hastalarda artritik değişiklikler saptamışlar, aynı yıl Clemens eklem kıkırdağında pigmentasyonu tarif etmiştir. Vertebra ve intervertebral disklerdeki radyolojik değişiklikler Soderberg tarafından 1915 yılında

**Yazışma adresi / Correspondence:** Dr. Cemal Kural, Ataköy 9. Kısım, A2 Blok B Giriş, D: 92, 34156 Bakırköy, İstanbul.  
Tel: 0212 - 529 44 00 / 1346 e-posta: cemalkural@hotmail.com

**Başvuru tarihi / Submitted:** 16.07.2008 **Kabul tarihi / Accepted:** 16.12.2008

© 2009 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği / © 2009 Turkish Association of Orthopaedics and Traumatology



**Şekil 1.** Hastanın sağ diz (a) ön-arka ve (b) yan radyografileri. (c) Lumbosakral radyografide intervertebral disk tutulumlu dejeneratif değişiklikler.

tanımlanmış ve 'osteitis deformans alkaptonurica' olarak isimlendirilmiştir.<sup>[7]</sup> 1996 yılında klonlama çalışmalarında alkaptonüri geninin 3q 21-23 lokusunda yer aldığı gösterilmiştir.<sup>[8]</sup>

Bu hastalıkta iskelet sistemi tutulum bulguları genellikle 30'lu yaşlardan sonra görülmektedir. Hastalığın tanısı klinik olarak vertebralar ve büyük eklemlerde dejeneratif değişikliklerin, dokularda okronotik pigmentasyonun ve idrarda mavi-siyah renk değişikliğinin saptanmasıyla konur. Biyokimyasal olarak idrardaki homogentisik asidin kantitatif olarak ortaya konması kesin tanıya götürür. Spesifik medikal tedavisi olmayan alkaptonüride tedavi, etkilenen eklemlere yönelik olarak yapılır. Genellikle konservatif olarak tedavi edilen dejeneratif eklem hastalığı, ilerlemiş olgularda sinoviyektomi, artroskopik debridman ve eklem artroplastileri ile tedavi edilir.<sup>[3,7,9]</sup>

Bu yazıda, diz ağrısı yakınması nedeniyle diz artroskopisi yapılan ve artroskopi sırasında menisküslerde ve tibial platoda okronotik mavi-siyah pigmentasyonun gözlenmesi nedeniyle ileri tetkikler yapılarak alkaptonüri tanısı konan bir olgu sunuldu.

### Olgu sunumu

Elli yaşında kadın hasta, dört yıldır belinde kronik geçmeyen ağrı ve son bir yıldır da her iki dizinde ağrı yakınmalarıyla polikliniğimize başvurdu. Hasta bu yakınmaları nedeniyle uzun süredir nonsteroid-antienflamatuvar (NSAİ) ilaç kullanmasına rağmen,

özellikle sağ dizindeki ağrının günlük aktivitelerini kısıtlaması, dizinde hareketlerin ağırlı olması üzerine artroskopi endikasyonu konularak yatırıldı. Muayenesinde sağ dizde orta derecede efüzyon görüldü. Diz ekstansiyonu tam ve ağrısız, fleksiyon ise son 30 derecede ağırlı idi. Diz hareketlerinde krepitasyon vardı. Medial eklem aralığı hassas, Steinman testi pozitif, diz bağ muayenesi normal olarak değerlendirildi. Bel muayenesinde ise vertebral kolon palpasyonla hassas ve rotasyonlar aşırı ağırlı idi. Duyu ve motor muayenede özellik saptanmadı. Hastanın her iki diz grafisinde (Şekil 1a, b) ve lumbosakral (Şekil 1c) ve servikal vertebra grafisinde osteoartrit bulguları gözlemlendi. Sağ dizin manyetik rezonans görüntülemesinde (Şekil 2a), suprapatellar boşlukta ve diz eklem aralığında hafif sıvı artışı, medial-lateral femoral kondil ve tibia plato medüllasında ödem, özellikle medial eklem aralığında küçük osteofitik değişiklikler izlendi. Özellikle sağ diz ağrısında konservatif tedaviye rağmen hiçbir değişiklik olmaması ve merdiven inerken dizde takılma semptomlarının da bulunması üzerine hastanın sağ dizine tanısal artroskopi planlandı.

Sağ diz artroskopisinde suprapatellar mesafede küçük siyah noktacıklar ve orta derecede sinovyal hipertrofi gözlemlendi. Sinovyal membranın rengi normaldi. Medial eklem aralığına girildiğinde medial tibia plato kırıkdağının yarısından fazlasında dejenerasyon ve kırıkdağta siyah görünüm (derece 4 dejenerasyon), medial menisküste 1/3 orta bölümden



**Şekil 2.** (a) Sağ diz manyetik rezonans görüntüsünde medial-lateral femoral kondil ve tibia platoda medullada ödem ve dejeneratif değişiklikler. (b) Sağ diz medial eklem aralığında kahverengi-siyah görünüm almış kıkırdak ve dejeneratif medial menisküs yırtığının artroskopik görünümü. (c) Sağ diz lateral eklem aralığında tibia kondral yüzeyinin ve menisküsün siyah, dejenere artroskopik görünümü.

posteriora uzanan yırtık saptandı ve menisküsün de siyah renkte olduğu görüldü (Şekil 2b). Ön çapraz bağ sağlamdı. Lateral tibial platoda da, aynı medialde görüldüğü gibi siyah dejenere olmuş kıkırdak alanları ve subkondral kemiğin açığa çıktığı bölgeler (Outebridge sınıflandırmasına göre derece 4 dejenerasyon) gözlemlendi, lateral menisküs ise sağlam, yer yer siyah renkteydi (Şekil 2c). Femur ve patella eklem yüzeylerinde derece 2-3 kondromalazi vardı. Menisküs yırtığı kısmi olarak eksize edildi. Dejenere olmuş ve siyah renkteki kıkırdak dokuya artroskopik el aletleri ve tıraşlayıcı yardımıyla debridman ve sonrasında da eklem yıkaması yapıldı. Eklem kıkırdağında ve menisküslerde siyah renk gözlenmesi üzerine hastada okronozis düşünülerek ek tetkikler istendi. Taze idrar örneğinin biyokimyasal analizi yapıldı. Sodyum hidroksit (NaOH) ilave edilerek idrarın okside olması sağlandı ve idrar renginin koyulaştığı gözlemlendi. İdrarda gaz kromatografisi ve kütle spektrometresi ile organik asit taraması yapıldı ve homogentisik asitte aşırı artma olduğunun görülmesi üzerine okronozis tanısı kesinleşti. Kulak, göz, cilt ve kardiyovasküler sistemin ayrıntılı incelemesinde herhangi bir patoloji saptanmadı.

Hastanın daha sonra alınan ayrıntılı öyküsünde, bebeklik döneminde idrarını yaptığı arabezin renginde diğer kardeşlerine göre renk farkı olduğunun annesi tarafından fark edilmiş olduğu öğrenildi. Hastaya C vitamini ve NSAİ ilaç tedavisi verilerek taburcu edildi. Ameliyat sonrası erken dönemde (6. ay) sağ diz yakınmalarında kısmen de olsa azalma olduğu belirlendi.

## Tartışma

Diz artroskopisi ile tanı konan ve tedavisine başlanan çok az okronozis olgusu bulunmaktadır.<sup>[4,9-12]</sup> Olgumuz diz artroskopisi ile tanı konan dördüncü olgudur.<sup>[4,9,10]</sup> Chen ve ark.<sup>[10]</sup> her iki dizde ağrı olan 50 yaşında bir erkek hastanın artroskopi bulgularını; Thacker ve ark.<sup>[4]</sup> omuz ve diz artroskopisi uyguladıkları 40 yaşında bir erkek olgu; Raaijmakers ve ark.<sup>[9]</sup> ise 49 yaşında bir kadın olgunun diz artroskopisi bulgularını bildirmişlerdir. Olgumuzda saptanan artroskopik bulgular bu olgulardaki bulgularla benzerlik göstermekteydi. Yaygın sinovyal hipertrofi yanında kıkırdak dokusunda ve menisküslerin bir kısmında kahverengi-siyah renk değişikliği, yaygın kıkırdak harabiyeti bizim de gözlemlediğimiz ortak artroskopik bulgularıdır. Thacker ve ark.<sup>[4]</sup> olgusundan farklı olarak, olgumuzda dejeneratif menisküs yırtığı da saptandı ve yırtık menisküs eksize edildi.

Okronozis tanısı artroskopi öncesinde konabilse de,<sup>[4]</sup> artroskopi olgumuzda tanının akla getirilmesi ve ek tetkiklerin yapılması gerekliliğini ortaya koyan tanı ve tedavi aracı olarak kullanıldı. Artroskopi sırasında kıkırdak dokusunda, menisküslerin bir kısmında kahverengi-siyah renk değişikliği ve yaygın kıkırdak harabiyeti görülmesi sonucu okronozisten şüphelenilerek ilave tetkikler yapılmıştır. İdrarın alkali yapılarak makroskopik incelemesi, kütle spektrometresi ve gaz kromatografisi ile idrarda HGA düzeyinin çok yüksek bulunması okronozis tanısını kesinleştirmiştir.

Olgumuzun lumbosakral ve servikal radyografilerinde intervertebral disk kalsifikasyonu ve yaygın

osteofit oluşumu görüldü. İntervertebral disk aralığının vakum fenomeni şeklinde daralması okronotik atropatiyi düşündürmektedir.<sup>[13]</sup> Alkaptonürili olguların 30'lu yaşlardan sonra yaklaşık %50'sinde okronozis klinik bulgularından biri görülmektedir. İlk bulgular da cilt ve yumuşak dokularda pigmentasyonla karşımıza çıkmaktadır. Bazen, bebeklik çağında idrarlarını yaptıkları arabelerde idrardaki koyu renk değişikliği tanıya götürmektedir.<sup>[3]</sup> Olgumuzun öyküsünde de annesi tarafından idrar renginin koyu olduğunun fark edilmesi söz konusuydu. Kulak ve burun kıvrığındaki renk değişiklikleri daha çok 30'lu yaşlarda görülür. Daha az sıklıkla görülen diğer bulgular, eklem dışı tutulumlar, kalp kapak tutulumları ve idrar yollarında tıkanıklıktır.<sup>[3,13]</sup> Olgumuzda eklem dışı tutulumla ait bulgu saptanmadı.

Alkaptonürili hastalarda ilk bel semptomları sıyatalji ve bel ağrısı şeklinde görülmektedir.<sup>[14]</sup> Vertebraadaki mikrokırıklar ve eklem dejenerasyonunun ağrının sorumlusu olduğu düşünülmektedir.<sup>[1,15]</sup> Büyük eklemlerde ise, eklem mesafesinde daralma, subkondral skleroz sık görülen radyolojik bulgulardır. Vertebraadaki radyolojik değişikliklerin ankiroz spondilit, hemokromatozis, idiyopatik kondrokalsinozis, akromegali, romatoid artrit, kalsiyum pirofosfat dihidrat kristal depo hastalığı gibi vertebra tutulumlu hastalıklarla ayırıcı tanısı düşünülmelidir.<sup>[15-17]</sup> Olgumuzda vertebralarda dejeneratif değişiklikler yanında, her iki diz iç eklem aralığında ileri derecede daralma ve subkondral skleroz vardı.

Alkaptonürinin etkinliği kanıtlanmış kesin tedavisi yoktur. Bazı tedaviler deneme aşamasındadır. Yüksek doz askorbik asidin (100 mgr/kg) idrarda HGA düzeyini düşürdüğü saptanmış fakat artropati oluşumunu engellemediği görülmüştür.<sup>[2,3,9]</sup> Nitisinon ile insan ve fare deneylerinde, ilacın idrarda HGA atılımını belirgin değiştirdiği görülmüştür. Bu ilacın tirozinemi tip 1'de kullanılması önerilmekle birlikte, okronozisli hastalarda kullanımına ait yeterli bilgi yoktur.<sup>[3]</sup> Var olan enzim defekti tedavi edilemediği için, asıl nedene yönelik tedavi yerine semptomatik tedavi uygulanmaktadır. Bunlar NSAİ ilaçlar, özellikle dizde eklemiçi steroid enjeksiyonu, artroskopik debridman, sinovyektomi ve eklem tam ya da kısmi artroplastisi ameliyatlarıdır.<sup>[3,16-18]</sup> Spencer ve ark.<sup>[19]</sup> üst ve alt ekstremitelerde okronotik büyük eklem dejeneratif hastalığı olan üç olgunun 11 eklemine artroplastisi uygulamışlar, ortalama 12 yıllık takipte iyi klinik sonuç bildirmişlerdir. Artroplastisi, konservatif

tedaviye yanıt vermeyen okronotik dejeneratif eklem hastalığı olan olgularda en iyi seçenek olarak görülmektedir.<sup>[19,20]</sup> Raaijmakers ve ark.<sup>[9]</sup> günde 400 mgr kondroitin sülfat ve 1500 mgr glukozamini dört ay süreyle kullanarak, hastaların şikayetlerinde büyük oranda rahatlama sağladıklarını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, okronozis büyük eklemlerin ve bağ dokusunun tutulduğu oldukça nadir bir metabolik hastalıktır. Tanı koyma veya hastalıktan şüphelenilmesinde, günümüzde yaygın olarak kullanılan artroskopik eklem incelemesinin payının büyük olduğuna inanıyoruz.

## Kaynaklar

1. Millea TP, Segal LS, Liss RG, Stauffer ES. Spine fracture in ochronosis. Report of a case. Clin Orthop Relat Res 1992; (281):208-11.
2. Forslind K, Wollheim FA, Akesson B, Rydholm U. Alkaptonuria and ochronosis in three siblings. Ascorbic acid treatment monitored by urinary HGA excretion. Clin Exp Rheumatol 1988;6:289-92.
3. Keller JM, Macaulay W, Nercessian OA, Jaffe IA. New developments in ochronosis: review of the literature. Rheumatol Int 2005;25:81-5.
4. Thacker M, Garude S, Puri A. Ochronotic arthropathy: arthroscopic findings in the shoulder and the knee. Arthroscopy 2003;19:E14-7.
5. Dom K, Pittevels T. Ochronotic arthropathy: the black hip. Case report and review of the literature. Acta Orthop Belg 1997;63:122-5.
6. Hamdi N, Cooke TD, Hassan B. Ochronotic arthropathy: case report and review of the literature. Int Orthop 1999; 23:122-5.
7. Laskar FH, Sargison KD. Ochronotic arthropathy. A review with four case reports. J Bone Joint Surg [Br] 1970; 52:653-66.
8. Emel E, Karagöz F, Aydın IH, Hacısalihoğlu S, Seyithanoğlu MH. Alkaptonuria with lumbar disc herniation: a report of two cases. Spine 2000;25:2141-4.
9. Raaijmakers M, Steenbrugge F, Dierickx C. Ochronosis, arthroscopy of a black knee: a case report and review of the literature. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2008; 16:182-4.
10. Chen AL, Rose DJ, Desai P. Arthroscopic diagnosis and management of ochronotic arthropathy of the knee. Arthroscopy 2001;17:869-73.
11. Tudisco C, Mariani PP, D'Arrigo C. Knee arthroscopy in a case of ochronotic arthropathy. Ital J Orthop Traumatol 1992;18:107-10.
12. Ramsperger R, Lubinus P, Lubinus HH. Alkaptonuria and ochronotic arthropathy. Arthroscopic and intraoperative findings in implantation of a knee joint surface replacing prosthesis. Chirurg 1994;65:1061-5. [Abstract]

13. Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, Bernardini I, Murphey MD, Fitzpatrick DL, et al. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med* 2002;347:2111-21.
14. Corrà T, Zaccala M, Galante M. Ochronotic arthropathy: rapid destructive hip osteoarthritis associated with metabolic disease. *Clin Rheumatol* 1995;14:474-7.
15. Bezer M, Kocaoğlu B, Güven O. Ankylosis of the spine in a case with ochronosis. [Article in Turkish] *Acta Orthop Traumatol Turc* 2003;37:344-7.
16. Kabasakal Y, Kıyıcı I, Özmen D, Yağcı A, Gümüşdiş G. Spinal abnormalities similar to ankylosing spondylitis in a 58-year-old woman with ochronosis. *Clin Rheumatol* 1995; 14:355-7.
17. Balaban B, Taşkınatan M, Yaşar E, Tan K, Kalyon T. Ochronotic spondyloarthropathy: spinal involvement resembling ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2006;25: 598-601.
18. Çetinus E, Çever I, Kural C, Ertürk H, Akyıldız M. Ochronotic arthritis: case reports and review of the literature. *Rheumatol Int* 2005;25:465-8.
19. Spencer JM, Gibbons CL, Sharp RJ, Carr AJ, Athanasou NA. Arthroplasty for ochronotic arthritis: no failure of 11 replacements in 3 patients followed 6-12 years. *Acta Orthop Scand* 2004;75:355-8.
20. Kefeli M, Tomak Y, Can B, Barış S. Arthroplasty for the treatment of joint degeneration caused by ochronosis in two cases. [Article in Turkish] *Acta Orthop Traumatol Turc* 2008;42:139-44.