



İki olguda okronozise bağlı eklem dejenerasyonunda artroplasti uygulamaları

Arthroplasty for the treatment of joint degeneration caused by ochronosis in two cases

Mehmet KEFELİ, Yılmaz TOMAK,¹ Bilge CAN, Sancar BARIŞ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ¹Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Ochronosis homogentisik asit oksidaz enziminin eksikliğine bağlı oluşan ve nadir görülen bir metabolik hastalıktır. Yaşın ilerlemesiyle, eklem kıkırdağında meydana gelen pigmente homogentisik asit birikimi okronotik osteoartrit sonuçlanır. Bu yazıda, birinde iki taraflı kalça, diğerinde iki taraflı diz eklemlerini tutan okronozis nedeniyle total kalça ve diz artroplastisi uygulanan 55 ve 60 yaşlarında iki kadın hasta sunuldu. Artroplasti her bir hastada iki seanslı olarak çimentosuz (kalça) ve çimentolu (diz) uygulandı. Hastaların son ameliyattan sonra 12. aydaki (kalça) ve 10. aydaki (diz) kontrollerinde önemli yakınmaları yoktu. Düz grafilerde protez komponentlerinde anormal görünüm izlenmedi. Ameliyatta çıkarılan örneklerin histopatolojik incelemesinde, özellikle kıkırdak dokusunda olmak üzere, bağ dokusunda kahverengi-siyah renkte pigment birikimi izlendi.

Anahtar sözcükler: Alkaptonüri/komplikasyon; artroplasti, replasman, kalça; artroplasti, replasman, diz; okronozis/komplikasyon; osteoartrit/etioloji.

Ochronosis is a rare metabolic disease caused by the deficiency of the homogentisic acid oxidase enzyme. With increasing age, accumulation of pigment deposits of homogentisic acid in the joint cartilage results in ochronotic osteoarthritis. We presented two female patients, with ages 55 and 60 years, who underwent staged bilateral uncemented total hip and bilateral cemented total knee arthroplasty, respectively, for osteoarthritis caused by ochronosis. Both patients had no significant complaints at final follow-up examinations made 12 months and 10 months after the second operation in the hip and knee, respectively. Plain radiographs did not show any abnormality in the components of the prostheses. Histopathologic examination of surgical specimens showed brown-black pigment deposits in the connective tissue and cartilage tissue.

Key words: Alkaptonuria/complications; arthroplasty, replacement, hip; arthroplasty, replacement, knee; ochronosis/complications; osteoarthritis/etiology.

Alkaptonüri homogentisik asit oksidaz enzim eksikliğinin neden olduğu otozomal resesif geçişli nadir bir metabolik hastalıktır. İnsidansı 1/milyondan azdır.^[1,2] Homogentisik asit oksidaz enzim eksikliği, normalde fenilalanin ve tirozin metabolizmasında bir aracı olarak görev yapan homogentisik asidin birikmesine ve idrar yoluyla atılmasına yol açar. Homogentisik asit vücutta melanine benzer pigment halinde kıkırdak, tendon, ligament, deri, sklera, renal tübül epitel hücreleri, pankreas adacığı ve bazı arterlerin duvarlarında birikir.^[3,4]

Homogentisik asidin aşırı birikimi ve oksidasyon ürünleri eklem kıkırdağında ve diğer tutulan doku-

larda ilerleyici doku hasarına neden olur. Dokuda ve idrarda mavi-siyah renk değişimi ve beraberinde dejeneratif artrit okronozis olarak adlandırılır.^[1]

Alkaptonürinin bilinen medikal bir tedavisi yoktur. Etkilenen eklemlerin cerrahi tedavisi üzerine az sayıda ve olgu sunumu tarzında yayınlar bulunmaktadır.^[4-9] Metabolik kemik hastalıklarının iskelet sisteminde tuttuğu eklemlerin mekanik özelliklerini etkiledikleri açıktır. Eklem dejenerasyonu nedeniyle eklem artroplastisi uygulanan hastaların kemik ve yumuşak dokusunda ne gibi mekanik farklılıkların olabileceği, ameliyat sırasında ve izlem sürecinde ne

gibi sorunlarla karşılaşılabilceği üzerine yeterli sayıda yayın yoktur. Spencer ve ark.^[8] okronozisli üç olgunun 11 eklemine artroplasti uyguladıklarını ve sonuçların primer osteoartritli hastaların sonuçlarıyla karşılaştırılabilir olduğunu bildirmişlerdir. Okronozis olgularında sıklıkla ilk ve en sık tutulan kemik omurgadır ve hastaların önemli bir kısmında ilk yakınma bel ağrısıdır. Büyük eklem tutulumu genellikle omurga tutulumundan birkaç yıl sonra gözlenir.^[10]

Bu yazıda, bildirilen olguların aksine, okronozise bağlı belirgin omurga dejenerasyonu olmaksızın, birinde kalça, diğerinde diz eklemine tutulduğu osteoartritli iki hasta sunuldu.

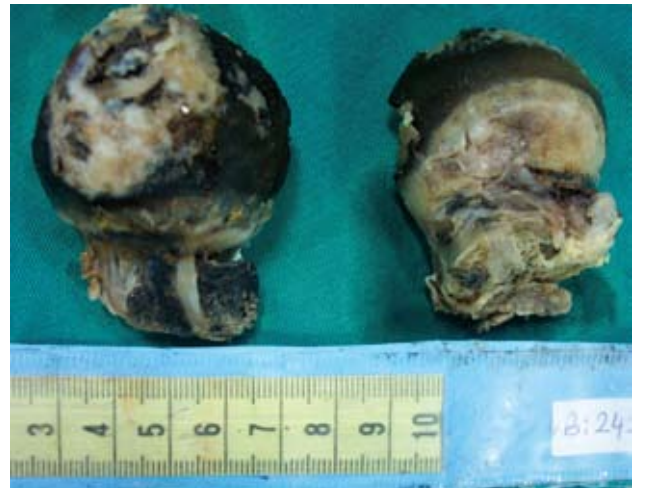
Olgu sunumu

Olgu 1- Elli beş yaşında kadın hasta, son iki yıldır devam eden kalça ağrısı nedeniyle uygulanan medikal tedavi ve fizik tedavi uygulamalarının yarar sağlamaması, ağrılarının son aylarda şiddetlenmesi ve hareket kısıtlılığının artması üzerine Ortopedi ve Travmatoloji Polikliniğine başvurdu. Fizik muayenede her iki kalça eklemi ekstansiyonu 0°, fleksiyonu 90°, iç rotasyonu 0°, dış rotasyonu 50° ve Fabere testi pozitif bulundu. Düz grafide eklem mesafesinde ileri derecede daralma, femur başının asetabulumu protrüzyonu, subkondral kistler ve skleroz gözlemlendi (Şekil 1). Önce sağ kalçaya total kalça artroplastisi planlandı. Ameliyat sırasında asetabuler protrüzyon nedeniyle femur başının oynatılmasının zor olacağı ve bu sırada femurda kırık gelişebileceği düşünüldü. Geniş bir kapsül rezeksiyonundan sonra baş dikkatlice yerinden oynatıldı. Eklem kapsülü, femur başı ve asetabulum kırıkdağının dikkat çekici şekilde kahverengi-siyah bir renkte olduğu görüldü (Şekil 2). Çok aşırı olmamakla birlikte sinovyal reaksiyon da vardı. Asetabulum ve femur proksimalinde kemik kalitesi hastanın yaşıyla uyumlu idi. Femur başından hazırlanan spongiöz greftler protrüzyon nedeniyle derinleşmiş asetabulumu yerleştirildi. Standart yöntemle ve herhangi bir ek sorun yaşanmaksızın çimentosuz total kalça artroplastisi yapıldı. Ameliyat sırasında eklem kapsülü, femur başı ve asetabulumun görüntüsü alkaptonüri düşündürdüğü için ameliyat örnekleri patolojiye gönderildi. Hematoksilen-eozin ile boyama sonrası yapılan histomorfolojik incelemede, düzensiz fibrotik doku gelişimi ile bozulan eklem yüzeyinde, pigmente kırıkdağ partiküllerinin etrafında histiositik dev hücre reaksiyonu izlendi (Şekil 3). Klinik ve patolojik bulgular doğrultusunda okronozis düşünülen olgunun tekrarlanan fizik muayenesinin

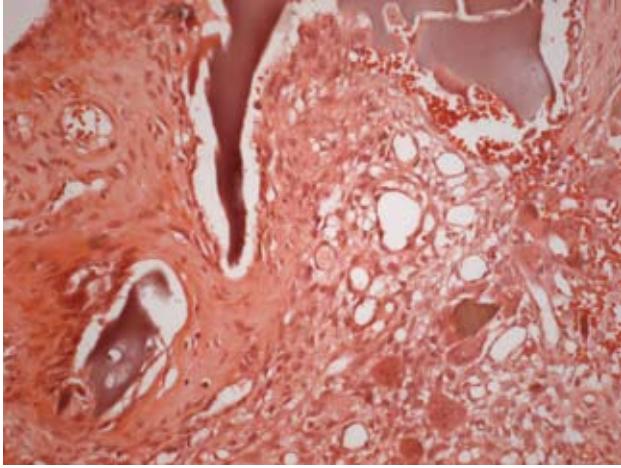


Şekil 1. Pelvis ön-arka grafisinde her iki kalça eklem mesafesinde ileri derecede daralma ve protrüzyon izleniyor.

de, burun dorsumunda, göz çevresine doğru yayılan gri mavi pigmentasyon ve kulak kepçelerinde siyah renk değişikliğinin okronozise bağlı olduğu kanısına varıldı (Şekil 4). Ailesinde benzer bulgulara rastlanmadı. Fizik muayene bulguları, radyografik bulgular ve histopatolojik bulgular sonucu hastaya okronozis tanısı kondu. Ameliyat sonrası süreç, primer osteoartrit nedeniyle total kalça artroplastisi uygulanan hastalarda olduğu gibi düzenlendi ve herhangi bir sorunla karşılaşmadı. Üç ay sonra, sol kalçadaki yakınmalar nedeniyle sol kalçaya çimentosuz total kalça artroplastisi yapıldı. Ameliyat sırasındaki ve izlem sürecindeki bulgular bütünüyle ilk ameliyattaki gibiydi. Hastanın son ameliyattan sonra 12. aydaki fizik muayenede, her iki kalça eklemi ekstansiyonu 0°, fleksiyonu 100°, iç rotasyonu 20°, dış rotasyonu 60° idi. Belirgin yakınması yoktu. Düz grafide her iki kalça eklemine uygulanan protez komponentlerinde anormal görünüm saptanma-



Şekil 2. Femur başında siyah renk değişimi.



Şekil 3. Pigmente kıkırdak partikülleri ve etrafında histiositik dev hücre reaksiyonu (H-E x 200).

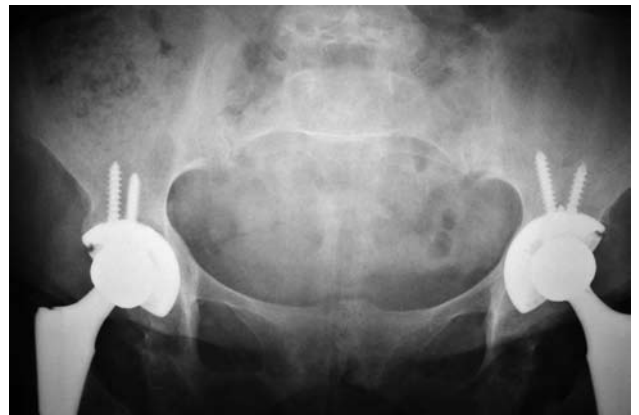
dı (Şekil 5). Her iki diz eklemine, ileri aşamada olmayan eklem dejenerasyonu vardı ve hastanın konservatif yöntemlerle izlemine karar verildi.

Olgu 2– Altmış altı yaşında kadın hasta yaklaşık yedi yıldır devam eden diz ağrısı nedeniyle Ortopedi ve Travmatoloji Polikliniğine başvurdu. Fizik muayenede her iki diz eklemi ekstansiyonu 0°, fleksiyonu 100° idi; hareketle krepitasyon vardı. Düz grafide, sağ dizde daha belirgin olmak üzere, her iki dizin tüm kompartmanlarında dejeneratif osteofitik değişiklikler, osteofit oluşumlar, medial eklem mesafesinde daralma ve skleroz gözlemlendi. İki taraflı gonartroz tanısı konan hastaya, kendisinin de isteği dikkate alınarak sağ total diz artroplastisi uygulandı. Cilt-ciltaltı geçilip medial parapatellar insizyonla patella laterale devrildikten sonra, patella, femur kondilleri, tibia kondilleri, menisküsler ve eklem kapsülünün yer yer kahverengi-siyah renkte olduğu görüldü (Şekil 6). İlk olgudan edinilen deneyimin de etkisiyle, hastada okronozis olduğu kanısına varıldı. Kemik yapı hastanın yaşıyla uyumlu idi. Standart yöntemle ve herhangi bir ek sorun yaşanmaksızın çimentolu, bağ koruyan total diz artroplastisi yapıldı. Patellanın eklem yüzeyi patellar komponent uygulamayı gerektirecek kadar aşınmamış olduğu halde, kıkırdak okronozis nedeniyle kahverengi-siyah görüldüğü için değiştirildi. Hemovak dren konularak yara klasik usullerle kapatıldı ve diz artroplastili hastalardaki ameliyat sonrası program uygulandı. Hastada herhangi bir sorun yaşanmadı. Üstelik, ameliyat öncesinde ağrı yakınması ileri derecede olan hasta, diğer diz artroplastili hastalara göre çok daha erken dönemde cerrahi memnuniyet bildirdi. Eksize edilen eklem çevresi yumuşak doku ve eklem kıkırdagının hematoksilen-eozin ile

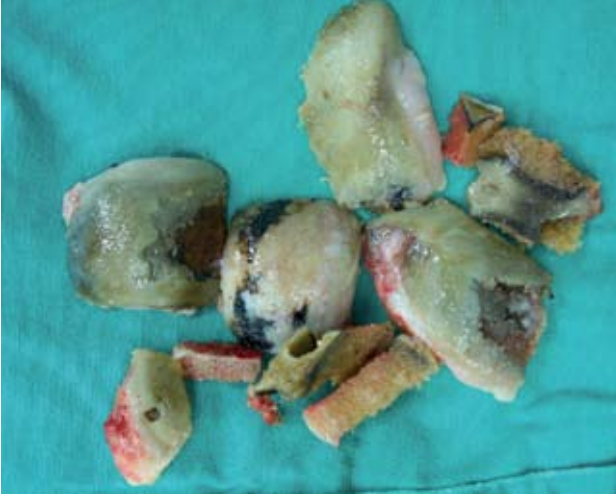


Şekil 4. Kulak kepçesinde siyah-mavi pigmentasyon.

boyandıktan sonra yapılan histopatolojik incelemede, özellikle kıkırdak dokusunda olmak üzere, bağ dokusunda kahverengi-siyah renkte pigment birikimi izlendi (Şekil 7). Yaklaşık 12 ay sonra, sol dizdeki yakınmaların artması nedeniyle hasta tekrar başvurdu. Fizik muayenede sol diz fleksiyon hareketleri 40 dereceden sonra ağrılı idi; ekstansiyon tam olmasına rağmen tam ekstansiyonda hassasiyet vardı. Diz hareketlerinde krepitasyon vardı. Radyografik bulgular dizin tüm kompartmanlarında dejeneratif osteofitik değişiklikler, osteofit oluşumlar, medial eklem mesafesinde daralma ve skleroz gösteriyordu (Şekil 8a, b). Hastaya çimentolu sol total diz artroplastisi uygulandı. Ameliyat sırasında sağ dizdeki bulgulara çok benzeyen bulgular saptandı. Burada da patellar eklem yüzeyi, ileri dejenerasyon olmamasına rağmen değiştirildi. Ameliyat ve sonrası



Şekil 5. Ameliyattan 12 ay sonraki pelvis ön-arka grafide, her iki kalça eklemine protez komponentleri normal görünümde.

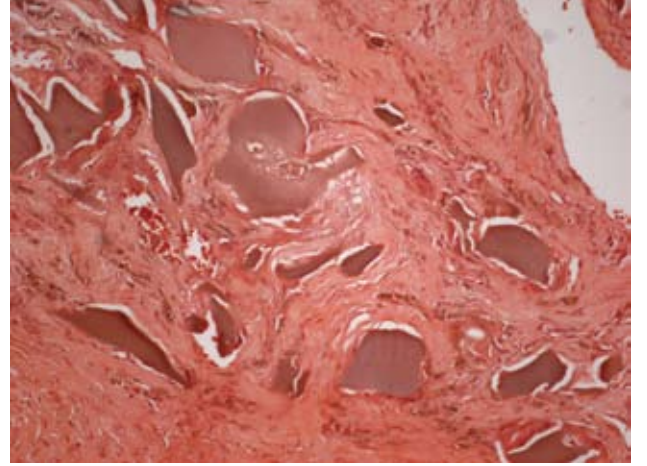


Şekil 6. Sağ diz eklem kırıkdağında siyah pigmentasyon.

işlemler sağ dizdeki gibi gerçekleştirildi. Hastada aile öyküsü yoktu. Ameliyat sırasında dokularda gözlenen renk değişikliği ve histopatolojik bulgulara dayanarak okronozis tanısı kesinleştirildi. Son ameliyattan 10 ay sonraki fizik muayenede her iki diz eklemi ekstansiyonu 0°, fleksiyonu 100° idi; hastanın belirgin bir yakınması yoktu. Düz grafide femoral, tibial ve patellar komponentlerde anormal görünüm izlenmedi (Şekil 9a, b). Başka eklem tutulumunu düşündürecek bir yakınma ve fizik muayene bulgusu yoktu.

Tartışma

Alkaptonüri ilk kez 1584 yılında, idrarları siyah renkte olan çocuklarda tanımlanmış nadir bir hastalıktır. 1866 yılında, konjestif kalp yetmezliği nedeniyle ölen 67 yaşında bir kadının otopsi bulgularında mikroskopik olarak sarı-kahverengi renkte



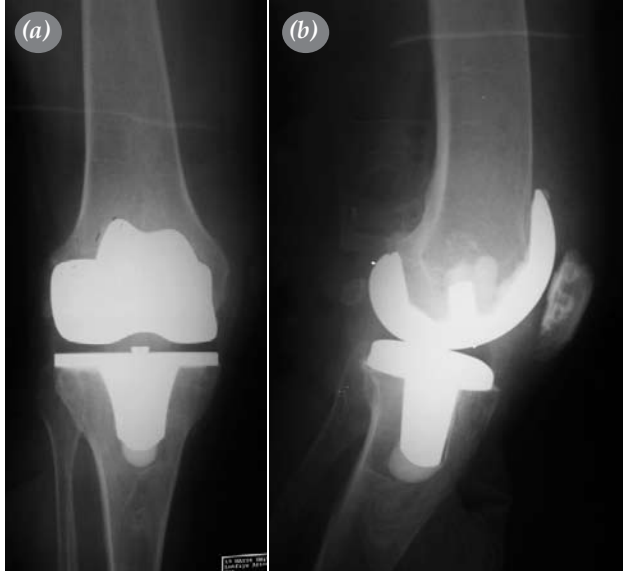
Şekil 7. Sağ dizden alınan örneklerde fibröz doku içinde pigmente kırıkdağ partikülleri (H-E x 200).

pigmentler görüldüğünden, hastalık okronozis olarak adlandırmıştır.^[11] Hastalığın alkaptonüri ile ilişkisi ise, 1902 yılında ortaya çıkarılmıştır.^[6,11] 1915 yılında spinal artrit ile okronozis arasındaki ilişkiyi araştıran Sonderbergh, bu duruma “osteitis deformans alkaptonurika” adını vermiştir. 1990’lı yılların sonunda ise alkaptonüri geninin 3q21-23 lokusunda yer aldığı saptanmıştır.^[12]

Okronozis genellikle erişkinlerde görülür. Okronotik pigment, özellikle kırıkdağ olmak üzere tüm bağ dokusunda birikebilir. Okronotik artropati en sık 40’lı yaşlarda görülür.^[7] Hastaların eklemle ilgili ilk yakınmaları genellikle belde hareket kısıtlılığı ve uzun süredir devam eden bel ağrısıdır. İki olgumuzda da bel yakınmaları ön planda değildi. Omurga dışında, diz en sık tutulan bölgedir. Diğer kısımlar kalça,



Şekil 8. (a) Her iki dizin ön-arka grafisinde sağ dizdeki protez komponentlerinin uyumu iyi, sol diz eklemi medial ve lateral kompartmanda daralma izleniyor. **(b)** Sol diz yan grafide tibiofemoral eklem yüzeyinde skleroz dikkat çekiyor.



Şekil 9. Sol dizin ameliyat sonrası 10. aydaki (a) ön-arka ve (b) yan grafilerinde protez komponentlerinin uyumu iyi olarak değerlendirildi.

omuz, sakroiliyak eklem ve simfizis pubistir. Okronotik hastalarda sıklıkla ağırlığa maruz kalan büyük eklemler tutulur. El ve ayağın küçük eklemleri ise tutulmaz.^[3] İki olgumuzda da küçük eklem tutulumu yoktu. Hastalık aile üyelerinde de görülebilir; ancak, bu durum oldukça nadirdir.^[13] İki olgumuzda da aile öyküsüne rastlanmadı.

Primer osteoartritli hastalardakine benzer şekilde, okronotik hastalarda da tutulan eklemden eklem aralığında daralma ve skleroz gözlenir.^[14] Bazı hastalarda eklemi oluşturan yumuşak dokularda görülen osseöz cisimcikler ile tendinöz kalsifikasyonlar tipik dejeneratif değişikliklerden ayırt etmede yardımcı olur. Gonartrozlu olgumuzda menisküslerin içinde kömür parçacıklarını andıran küçük sert yapılar vardı ve menisküsler bütünüyle sertleşmişti. Her iki olguda, özellikle gonartroz olgusunda ağrı yakınması çok belirgindi. Hatta klinik yakınmalar radyografik görünümünden daha ön planda idi. Ameliyat sonrasında ağrının erkenden geçmesi de çok dikkat çekiciydi. Ameliyat sırasında eklemi oluşturan dokularda gözlenen kahverengi-siyah renk oldukça tipikti. Dokuların içine işlemiş, taşma göstermeyen bir renk değişimi vardı. Bu görünüm, revizyon artroplasti olgularında titanyum alaşımlara bağlı görülebilen siyahi renk değişimlerinden bütünüyle farklıdır. Titanyumdan dökülen parçalar hem dokuyu boyamakta, hem de etkilediği bölgede kirliliği gri-siyah bir görünüm oluşturmakta, eklem boşluğuna taşmaktadır.

Alkaptonürili hastalarda ilk bulgu idrar renginde değişikliktir.^[3] İdrar renginde koyulaşma ve sklera ile kulaklarda gözlenen renk değişikliği hasta ve yakınları tarafından gözden kaçırılabilir. Bu durum bizim de gözümüzden kaçmıştı. Bu yüzden tanı okronozis gelişene kadar gecikebilir. Literatürde oküler ve kutanöz işaretleri olmadan okronotik artropatisi olan az sayıda olgu bildirilmiştir. Kusakabe ve ark. nın.^[15] bildirdiği olguda, oküler ve deri bulguları olmaksızın servikal omurgada osteoartrit görülmüştür. İki olgumuzda da, omurga bulguları olmadan klinik, radyografik ve histopatolojik bulgular ile okronozis tanısı konuldu. İkinci olguda tanı sonrası muayenede dikkat çeken bir bulguya rastlanmazken, ilk olguda okronozis tanısı sonrası yapılan muayenede yüz ve kulaklardaki renk değişikliği fark edildi.

Spencer ve ark.^[8] üç hastanın 11 eklemine okronozise bağlı osteoartrit tanısıyla artroplasti uygulaması sonucunda herhangi bir komplikasyona rastlamamışlar; 12 yıllık izlem sırasında total kalça artroplastisi de dahil implant yetmezliği ya da sorunu bildirmemişlerdir. Anılan çalışmada, diz artroplastisi uygulanan bir olguda, kuadriseps ve patellar tendonunun sert olmasından dolayı patelleyi disloke etmekte zorluk çekildiği bildirilmiştir. Olgumuzda median parapatellar girişle herhangi bir sorun yaşamadık. Çetinus ve ark.^[7] okronozisli iki olguya çimentolu ve çimentosuz total kalça artroplastisi uygulamışlar, 2.5 ve 3 yıllık izlemde herhangi bir sorunla karşılaşmamışlardır. Aydoğdu ve ark.^[4] da, okronozis nedeniyle çimentosuz total diz artroplastisi uyguladıkları 48 yaşındaki bir olgunun dört yıllık izleminde herhangi bir sorun bildirmemişlerdir. Okronozise bağlı osteoartrit tanısıyla artroplasti uygulamalarında bildirilen sonuçlar, artroplastinin uygulama ve izlem aşamasında ek zorluklar yaşanmadığını göstermektedir.^[2,5,6,9,16-18] Sunulan iki olgunun dört eklemdeki artroplasti uygulamalarından edindiğimiz deneyim de bu yöndedir.

Sonuç olarak, kalça ve dizde okronozise bağlı ileri evre osteoartritte total eklem artroplastisi etkin bir tedavi yöntemidir. Sonuçlar, farklı etyolojiye bağlı osteoartrit nedeniyle artroplasti uygulamalarının sonuçlarıyla benzerdir. Ağrı yakınması radyografik görünüme göre daha baskın olabilir. Başka nedenlere veya okronozise bağlı osteoartrit nedeniyle artroplastisi uygulanan hastalar arasında cerrahi endikasyon ve uygulama süreci açısından belirgin farklılık olmadığını düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Smith RJ. Disorders of amino acid metabolism. In: Humes HD, Kelley's textbook of internal medicine. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 2788-93.
2. Konttinen YT, Hoikka V, Landtman M, Saari H, Santavirta S, Metsarinne K, et al. Ochronosis: a report of a case and a review of literature. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:435-44.
3. Resnick D. Alkaptonuria. In: Resnick D, Niwayama G, editors. *Diagnosis of bone and joint disorders*. 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1988. p. 1787-803.
4. Aydogdu S, Cullu E, Ozsoy MH, Sur H. Cementless total knee arthroplasty in ochronotic arthropathy: a case report with a 4-year follow-up. *J Arthroplasty* 2000;15:539-43.
5. Yilmaz A, Egilmez E. Knee arthroplasty for ochronotic arthropathy. *J Knee Surg* 2002;15:231-3.
6. Hamdi N, Cooke TD, Hassan B. Ochronotic arthropathy: case report and review of the literature. *Int Orthop* 1999;23:122-5.
7. Cetinus E, Cever I, Kural C, Erturk H, Akyildiz M. Ochronotic arthritis: case reports and review of the literature. *Rheumatol Int* 2005;25:465-8.
8. 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.
9. Aynaci O, Onder C, Turhan AU. Bilateral hip arthroplasty for ochronotic arthropathy. *Clin Rheumatol* 2000;19:150-2.
10. Bezer M, Kocaoglu B, Guven O. Ankylosis of the spine in a case with ochronosis. [Article in Turkish] *Acta Orthop Traumatol Turc* 2003;37:344-7.
11. Mannoni A, Selvi E, Lorenzini S, Giorgi M, Airo P, Cammelli D, et al. Alkaptonuria, ochronosis, and ochronotic arthropathy. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:239-48.
12. Gurkanlar D, Daneyemez M, Solmaz I, Temiz C. Ochronosis and lumbar disc herniation. *Acta Neurochir* 2006;148:891-4.
13. Than P, DeJonge T, Szabo G, Kustos T, Gomori E. Multiple familiar occurrence of ochronotic arthropathy. *Orthopedics* 1998;21:590-2.
14. Koçyigit H, Gurgan A, Terzioglu R, Gurgan U. Clinical, radiographic and echocardiographic findings in a patient with ochronosis. *Clin Rheumatol* 1998;17:403-6.
15. Kusakabe N, Tsuzuki N, Sonada M. Compression of the cervical cord due to alcaptonuric arthropathy of the atlanto-axial joint. A case report. *J Bone Joint Surg [Am]* 1995;77:274-7.
16. Shimizu I, Hamada T, Khalpey Z, Miyanishi K, Hara T. Ochronotic arthropathy: pathological evidence of acute destruction of the hip joint. *Clin Rheumatol* 2007;26:1189-91.
17. Moslavac A, Moslavac S, Cop R. Case report of a patient with ochronosis and arthroplasty of the hip and both knees. *Reumatizam* 2003;50:26-8. [Abstract]
18. Carrier DA, Harris CM. Bilateral hip and bilateral knee arthroplasties in a patient with ochronotic arthropathy. *Orthop Rev* 1990;19:1005-9.