

Okronotik Spondiloz ve Artropati: Olgu Sunumu

İrem ÜNLÜ^a, Barış NACIR, Alper Murat ULAŞLI, Hatice Rana ERDEM

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon II. Kliniği, ANKARA

ÖZET

Alkaptonüri; homogentisik asit oksidaz enzim eksikliğine bağlı gelişen nadir görülen otozomal resesif metabolik bir hastalıktır. Alkaptonüri pek çok sistemi etkileyebildiği gibi muskuloskeletal sistemle ilgili olarak omurgada ve periferik eklemlerde dejeneratif değişikliklere neden olur. Bu makalede bel ağrısı şikayeti olan, klinik, radyolojik ve laboratuvar değerlendirmeler sonucunda okronotik spondiloz ve artropati tanısı konulan bir vaka sunulmuş ve literatür eşliğinde tartışılmıştır. ©2008, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Alkaptonüri, okronozis, okronotik spondiloz, artropati

ABSTRACT

Ochronotic Spondylosis and Arthropathy: Case Report

Alkaptonuria is a rare autosomal recessive metabolic disorder caused by the lack of homogentisic acid oxidase enzyme. As alkaptonuria can affect multiple systems, musculoskeletal manifestation leads to degenerative changes of the spine and peripheral joints. In this article a case with the complaint of low back pain who diagnosed as ochronotic spondylosis and arthropathy in the light of clinical, radiologic and laboratory findings is presented and discussed with the review of literature. ©2008, Fırat University, Medical Faculty.

Key words: Alkaptonuria, ochronosis, ochronotic spondylosis, arthropathy

Alkaptonüri; fenilalanin ve tirozin metabolizmasının nadir görülen hereditör bir bozukluğudur. 3q kromozomunda kodlanmış homogentisik asit oksidaz (HGO) genindeki otozomal resesif mutasyon sonucu oluşur (1). Alkaptonüri HGO enziminin yetmezliğine bağlı olarak homogentisik asidin dokularda aşırı birikimi ve idrarda aşırı atılımı ile karakterizedir. Okronozis ise homogentisik asit ve metabolitlerinin göz, kulak, cilt, tendon gibi konnektif dokularda birikimini ifade eder. Konnektif dokuların pigmentasyonu dışında genitouriner, kardiyovasküler ve solunum sistemini ilgilendiren semptomlar da tanımlanmıştır (2).

Okronozis genellikle erişkinlerde görülür. Pik insidansı beşinci dekattır. Tendonlarda, ligamanlarda, sklerada, kulak kıkırdığında, kalp kapaklarında, kan damarlarının intimasında, ciltte, dişlerde, tırnaklarda, duramaterde okronotik pigment birikimine bağlı kahverengi-siyah renk değişiklikleri ortaya çıkar (3,4). Artan yaşla birlikte hastalarda özellikle omurga ve diz, kalça gibi ağırlık taşıyan eklemlere yönelik, daha nadir olarak da omuz eklemlerine ve diğer üst ekstremit eklemlerine yönelik şikayetler ortaya çıkar (Tablo 1).

Tanı genellikle dejeneratif artrit, okronotik pigmentasyonu ve idrar renginin alkalınazasyon sonucu siyaha dönmesini içeren triad ile konur. İdrarda homogentisik asidin kantitatif tayini tanı koymada önemlidir (5). Son yıllarda yeni moleküler diagnostik tekniklerin gelişimiyle de semptomlar ortaya çıkmadan hastalığı tanımlamak mümkün hale gelmiştir (1). Okronozis için spesifik tedavi yoktur. Genellikle konservatif yaklaşım sergilenir veya etkilenen eklemlere replasman cerrahisi yapılabilir.

Biz bu yazımızda okronotik spondiloz ve artropati bir vakayı sunmak ve literatür eşliğinde hastalığın etyolojisi, kliniği ile tedavisini gözden geçirmek istedik.

OLGU SUNUMU

43 yaşında erkek hasta polikliniğimize bel ağrısı yakınması ile başvurdu. Ağrısının yaklaşık 4 senedir olduğu, bu zamana kadar ihtiyaç duyduğunda analjezik-antiinflamatuvar ve miyorelaksan ilaçlar kullandığı ve kısmen fayda gördüğü öğrenildi. Son 6 aydır bel ağrısının arttığını ifade eden hasta 15 dakika süren sabah tutukluğu tarifledi. Soygeçmişinde özellik yoktu. Özgeçmişinde 24 yıl önce sol nefrektomi operasyonu geçirdiği, 8 yıl önce de sağ renal taş nedeniyle opere olduğu öğrenildi. Sistem sorgusunda özellik bulunmadı.

Tablo 1. Okronoziste sık görülen klinik bulgular

*Cilt, kıkırdak ve konnektif dokuda(sklera, kulak, nazal, laringeal, trakeal kıkırdak, menisküs) pigmentasyon
*Alkalinizasyon ile uzun süreli havaya maruziyet sonrası idrar renginde koyulaşma
*Spinal ve ekstrapinal dejeneratif değişiklikler
*Kalp kapak hastalığı (aort stenozu ve regürjitasyonu dahil)
*Renal ve üretral taş, prostat taşı, nadiren prostatit, renal yetmezlik

Fizik muayenesinde; her iki kulak heliks ve antihelikste, her iki sklerada ve hastanın yüzünde mavi-siyah pigmentasyon mevcuttu (Şekil 1,2). Lokomotor sistem muayenesinde; boyun hareketleri her yöne eklem hareket açıklığının (EHA) sonunda kısıtlı ve ağırlıydı. Torakal kifoz hafif derecede artmış, lomber lordozu düzleşmiş, paravertebral kas spazmı mevcuttu.

^a Yazışma Adresi: Dr. İrem Ünlü, Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon II. Kliniği, Ankara

* Tel: +90 312 595 30 00

e-mail: iremunlu95@yahoo.com

Bel hareketleri her yöne EHA ortasında kısıtlı ve ağrılı idi. Lomber Schober 2 cm, çene-sternum mesafesi 1 cm, oksiput-duvar mesafesi 5 cm ölçüldü. Tüm üst ve alt ekstremitte eklem hareketleri açık, diz hareketleri ağrılıydı. Nörolojik muayenesi doğaldı. Kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve solunum sistemi muayenesi doğaldı.



Şekil 1. Hastanın kulak kıkırdağında mavi-siyah pigmentasyon



Şekil 2. Hastanın yüzünde mavi-siyah pigmentasyon

Rutin laboratuvar incelemelerinde; tam kan değerleri normal sınırlarda, Westergreen metodu ile ölçülen eritrosit sedimentasyon hızı 6 mm/saat, C-reaktif protein (CRP):1.48 mg/dl (0-0.8), romatoid faktör (RF) <20 IU (0-20) idi. Biyokimyasal incelemede; tüm parametreler normal sınırlardaydı. Protein elektroforezi ve tam idrar tetkiki normaldi. Antinükleer antikor ve HLA B27 negatif olarak tespit edildi. Hastanın idrar örneği gümüş nitratla karıştırıldığında idrar renginde koyulaşma gözlemlendi (Şekil 3). İdrarda homogentisik asit pozitif saptandı.

Radyografik değerlendirmede; anteroposterior ve lateral vertebra grafilerinde lomber lordozda düzleşme, torakolomber bölgede intervertebral disk mesafelerinde daralma, intervertebral disklerde kalsifikasyon, anterior osteofitler ve subkondral skleroz mevcuttu (Şekil 4,5). Servikal bölgede intervertebral disk mesafesinde daralma ve anterior osteofitler tespit edildi (Şekil 6). Anteroposterior diz grafilerinde medial tibiofemoral eklem aralığında daralma, subkondral skleroz ve intraartiküler kalsifikasyon gözlemlendi.



Şekil 3. Hastanın idrarında alkalinizasyon sonrası ortaya çıkan renk



Şekil 4. Anteroposterior lomber vertebra grafisinde intervertebral disk mesafelerinde daralma, intervertebral disklerde kalsifikasyon

Ekokardiyografi ile yapılan kardiyak değerlendirmesi "normal" olarak değerlendirildi. Üriner USG'da prostatik üretraya komşu prostat parankiminde milimetrik kalsifikasyonlar saptandı.

Hastaya okronotik spondiloz ve artropati tanısı ile 15 günlük fizik tedavi ve rehabilitasyon programı uygulandı. Tedavi sonunda şikayetlerinde gerileme gözlemlendi.



Şekil 5. Lateral lomber vertebra grafisinde intervertebral disk mesafelerinde daralma, intervertebral disklerde kalsifikasyon, vertebralarda subkondral skleroz ve anterior osteofitik dejeneratif değişiklikler



Şekil 6. Lateral servikal vertebra grafisinde intervertebral disk mesafelerinde daralma, vertebralarda subkondral skleroz ve anterior osteofitik dejeneratif değişiklikler

TARTIŞMA

Okronozis; tirozin metabolizmasındaki homogentisik asit oksidaz enzim eksikliğinin sonucu olarak okronotik pigmentin dokularda birikmesidir ve ilk kez 1866 yılında Virchow tarafından 67 yaşında bir erkek hastada postmortem olarak tanımlanmıştır. 1932 yılında Hogben de hastalığın otozomal resesif geçiş gösterdiğini tespit etmiştir (6). Genel olarak okronozis erişkin yaşa kadar asemptomatiktir. Major klinik bulguları sıklıkla hayatın dördüncü dekadında okronotik pigmentin organlarda birikimi sonucunda ortaya çıkar. Bizim hastamızda sklerada, kulak kıkırdağında ve ciltte pigmentasyon, spinal tutulum, diz eklem tutulumu, renal taş ve prostat taşı mevcuttu. İdrar renginde alkalinizasyon sonucu koyulaşma tespit edildi.

Homogentisik asit ve metabolitleri hem aksiyal iskeleti hem de periferik eklemleri etkiler. Okronotik spondilozda semptomlar sıklıkla lomber bölgede ortaya çıkar. Lomber lordozda düzleşme, spinal mobilitede azalma, intervertebral disk mesafesinde daralma, disklerde kalsifikasyon görülür (3). İntervertebral disk kalsifikasyonu okronozisli hastalarda omurganın en karakteristik anomalisidir. Lomber omurgada servikal omurgaya göre daha sık görülür. İntervertebral disk kalsifikasyonu okronozisi akla getirmekle birlikte okronozis için patognomonik değildir. İntervertebral disk kalsifikasyonu ankilozan spondilit, diffüz idiopatik skeletal hiperostozis (DISH), juvenil romatoid artrit, kalsiyum pirofosfat dihidrat kristal depo hastalığı, intervertebral osteokondrozis gibi birçok hastalıkta görülen bir bulgudur (7). Bizim hastamızda da literatürdekilere benzer şekilde okronotik spondiloz bulguları mevcuttu.

Okside ve polimerize olmuş homogentisik asidin intervertebral diske bağlanması sonucu disk dejenere olur ve takiben disk herniasyonları görülebilir. Diskin dejenere olan bölgelerinde vakum fenomenine rastlanabilir (8). Okronotik spondilozda aksiyal tutulum radyolojik olarak ankilozan spondiliti taklit etse de ankilozan spondilite görülen ince, vertikal sindesmofitlerin, ciddi apofizyal faset eklem tutulumunun, sakroiliak eklem erozyonu ve füzyonunun bulunmayışı ile ayrılır (9). Alkaptonüri ile HLA B27'nin olası ilişkisi raporlanmış ve HLA B27-pozitif hastaların daha ciddi aksiyal tutulum gösterdikleri bildirilmiştir (10). Bizim hastamız HLA B27-negatif ancak spinal tutulumu ön plandaydı.

Periferik eklemlerden en sık diz ve kalça etkilenir. Okronotik artropati hastalığın disabiliteye neden olan etkilerinden biridir. Artiküler kıkırdağın kırılabilirliği ve fragmantasyonu sonucu nonspesifik sinovit gelişebilir. Hastaların %50'sinde diz ekleminde effüzyon raporlanmıştır (11). Bizim vakamızda diz eklem hareketleri açıktı ve effüzyon saptanmadı. Glenohumeral eklemin ciddi dejeneratif hastalığı nadir görülür ve böyle bir durumda okronotik artropati akla gelmelidir. Elin ve ayağın küçük eklemleri, el bileği, dirsek ve ayak bilekleri nadiren etkilenir. Periferik eklem tutulumu radyolojik olarak osteoartriti taklit etse de osteofitlerin ve subkondral kistlerin ön planda olmaması ile osteoartritten ayrılır (12). Hastamızda üst ekstremitelerde tutulumu tespit edilmedi.

Tendonlarda olan pigment birikimi sonucu tendonun mekanik dayanıklılığı azalır ve rüptürler meydana gelebilir (3). Minimal travmayla gelişen quadiceps ve hamstring kaslarında yırtılma, asemptomatik supraspinatus yırtığı da raporlanmıştır (13).

Tanı koymada organlarda saptanan okronotik pigmentasyon, idrar renginin alkalinizasyon sonucu değişimi yol göstericidir. Manyetik rezonans görüntüleme ile tendonlarda kalınlaşmalar, asemptomatik yırtıklar tespit edilebilir. Ekokardiyografi ve bilgisayarlı tomografi ile koroner arter kalsifikasyonları, kalp kapak defektleri saptanabilir. Ultrason ve direkt grafiler renal taş ve prostat taşlarını görüntülemeye yardımcıdır. Hastamızın ekokardiyografisi normaldi ve üriner USG ile prostat taşları saptanmıştı. 3q geninde lokalize olan HGO geniyle ilgili mutasyonların tanımlanması ve yeni moleküler tekniklerin gelişmesiyle hastalığı erken dönemde tespit etmek de mümkündür (1).

Bu hastalığın ayırıcı tanısında ilk aşamada dejeneratif eklem hastalıkları, ankilozan spondilit, kalsiyum pirofosfat dihidrat kristal depo hastalığı ve DISH düşünülmelidir. Disk kalsifikasyonu nedeniyle hiperparatiroidizm, hemokromatozis ve amiloidoz da dışlanmalıdır (12).

Alkaptonürinin spesifik bir tedavisi yoktur. Ağrı kontrolü, fizyoterapi, hastanın ev programı konusunda eğitimi tedavi seçeneklerini oluşturur. Periferik eklem tutulumlarında, tendon rüptürlerinde cerrahi yaklaşım önerilir. Özellikle genç hastalarda diyetteki kısıtlama yararlı olabilir (14). Askorbik asit homogentisik asidin oksidasyonunu ve polimerizasyonunu in vitro olarak engeller ancak bu tedavinin etkinliğiyle ilgili veriler net değildir (5). N-asetilsistein ve vitamin E'nin de in vitro olarak homogentisik asidin polimerizasyonunu ve

birikimini engellediğini gösteren çalışmalar vardır (15). Bizim vakamızda tanıyı takiben fizyoterapi uygulandı ve bel ağrısında iyileşme kaydedildi. Hasta germe ve güçlendirme egzersizleri konusunda eğitildi, ev programı verildi. Ağrısının kontrolü için ihtiyaç halinde analjezik- antiinflamatuvar önerildi.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda alkaptonürili hastalarda kemik rezorbsiyonunun arttığı tespit edilmiştir. Hastaların okronotik osteopeniden korunmaları önemlidir ancak konuyla ilgili ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Mürin modellerinde ve insanlarda yapılan çalışmalarda Nitizinin homogentisik asit oksidazın üriner atılımını anlamlı derecede azalttığı raporlanmıştır (1). Nitizinin tirozinemi tip-1'in tedavisi için FDA onayı almıştır ancak uzun dönem sonuçlarıyla ilgili hala bilinmeyenler vardır. Okronozisteki etkinliğiyle ilgili olarak da yeterince kanıt yoktur. Gelecekte rekombinant teknolojiyle veya korrektif gen tedavisi ile homogentisik asit oksidaz enzim replasmanının yapılması yeni terapötik bir strateji olarak belirlenebilir (16).

Sonuç olarak okronozis otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir hastalıktır. Dejeneratif eklem hastalıklarının ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır. Hastalar genellikle normal yaşam süresine sahiptir. Hastalığın progresif disabiliteye neden olması nedeniyle erken tanı konulması; hastanın eğitimi, ağrıyı kontrol eden yaklaşımların ve uygun egzersizlerin öğretilmesi açısından önem taşır. Böylece hastanın uzun dönemde yaşam kalitesini artırmak olasıdır

KAYNAKLAR

- Keller JM, Macaulay W, Nercessian OA, Jaffe IA. New developments in ochronosis:review of the literature. *Rheumatol Int* 2005; 25: 81-85.
- McColum DE, Odom GL. Alkaptonuria, ochronosis and low back pain:a case report. *J Bone Joint Surg (Am)* 1965; 47-A: 1389-1392.
- Manoj Kumar RV, Rajasekaran S. Spontaneous tendon ruptures in alkaptonuria. *J Bone Joint Surg* 2003; 85-B: 883-886.
- Liu W, Prayson RA. Dura mater involvement in ochronosis(Alkaptonuria). *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 961-963.
- Cetinus E, Cever I, Kural C, Erturk H, Akyıldız M. Ochrotonic arthritis:case reports and review of the literature. *Rheumatol Int* 2005; 25: 465-468.
- Kuntz D, Bardin T. Ochrotonosis. In:Hochberg Mc, Silman AJ (editors). *Rheumatology* 2003: 2011-2014.
- Resnick D. Alkaptonuria. In:Resnick D (editor). *Bone and Joint Imaging*. Philadelphia:WB Saunders Company,1996: 444-448.
- Farzannia A, Shokouhi G, Hadidchi S. Alkaptonuria and lumbar disc herniation. *J Neurosurg (Spine)* 2003; 98: 87-89.
- Borman P, Bodur H, Cılız D. Ochrotonic arthropathy. *Rheumatol Int* 2002; 21: 205-209.
- Weinberg KA. The coexistence of ochronosis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1991; 18: 1264-1265.
- Hamdi N, Cooke TD, Hassan B. Ochrotonic arthropathy:case report and review of the literature.*Int Orthop* 1999; 23: 122-125.
- Sahin G, Milcan A, Bagis S, et al. A case of ochronosis:upper extremity involvement. *Rheumatol Int* 2001; 21: 78-80.
- Nas K, Gur A, Akdeniz S, et al. Ochrotonosis:a case of severe ochrotonic arthropathy. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 170-172.
- De Haas V, Carbasius Weber EC, de Klerk JB, et al. The success of dietary protein restriction in alkaptonuria patients is age-dependent. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 791-798.
- Mannoni A, Selvi E, Lorenzini S. Alkaptonuria, ochronosis and ochrotonic arthropathy. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 239-248.
- Elcioglu E, Aytug AF, Muller CR, et al. Alkaptonuria caused by compound heterozygote mutations. *Genetic Counselling* 2003; 14: 207-213.

Kabul Tarihi:10.08.2007