



## Okronosisli bir olguda omurga ankilozu

### *Ankylosis of the spine in a case with ochronosis*

Murat BEZER, Barış KOCAOĞLU, Osman GÜVEN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Yirmi yıldır devam eden bel ağrısı şikayeti ile başvuran 39 yaşındaki erkek hastanın servikal ve torakolumbar grafilerinde, disklerde yaygın kalsifikasyon ve ankiloz gözlemlendi. Burun çevresi ve kulaklarda mavi-gri pigmentasyon gelişen hastada okronosisten şüphelenildi. İdrarda homogentisik asit düzeyinin normalden yüksek olması ve alkali ortamda idrar renginin siyahlaşması üzerine okronosis tanısı kondu. Kronik bel ağrısı, direkt grafide intervertebral disklerde yaygın kalsifikasyon, ankiloz ve dokularda siyah-gri pigment birikimi olan hastalarda ayırıcı tanıda okronosis de düşünülmelidir.

**Anahtar sözcükler:** Alkaptonüri/tanı/komplikasyon; ankiloz/etioloji; kalkinoz/etioloji; homogentisik asit/idrar; lomber vertebra/yaralanma/radyografi; okronosis/tanı/komplikasyon.

A thirty-nine-year-old man presented with a complaint of low back pain with a history of 20 years. Cervical and thoracolumbar radiographs showed wide calcification areas and ankylosis in the intervertebral discs. Observation of blue-gray pigmentation around his nose and ears suggested a diagnosis of ochronosis, which was confirmed by the detection of high levels of homogentisic acid in the urine and dark urine color following alkalization. Ochronosis should be included in the differential diagnosis in patients with chronic low back pain, calcified intervertebral discs, and black pigmentation in cartilagenous and collagenous tissues.

**Key words:** Alkaptonuria/diagnosis/complications; ankylosis/etiology; calcinosis/etiology; homogentisic acid/urine; lumbar vertebrae/injuries/radiography; ochronosis/diagnosis/complications.

Okronosis, doğumsal homogentisik asit (HGA) oksidaz enzimi eksikliğine bağlı olarak gelişen metabolik bir hastalıktır.<sup>[1]</sup> Omurga, kalça ve diz eklemleri gibi büyük eklemler daha sık tutulmaktadır.<sup>[1]</sup> Omurgada oluşan değişiklikler sıklıkla torasik ve lomber segmentlerde ankilozu yol açmaktadır.<sup>[1]</sup> Alkaptonüride HGA'nın özellikle bağ dokusunda birikmesi, eklem, deri, göz, kardiyovasküler sistem, genitouriner sistem, solunum sistemi ve nadir olarak da merkezi sinir sistemi, diş ve endokrin sistem tutulumlarına neden olabilir. Hastaların eklemle ilgili ilk yakınmaları belde hareket kaybı ve kronik bel ağrısı şeklinde olmaktadır.

Bu yazıda, kronik bel ağrısı, direkt grafide intervertebral disklerde yaygın kalsifikasyon, ankiloz ve dokularda siyah-gri pigment birikimi görülen bir ol-

gu sunularak, okronosisin ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir hastalık olduğu vurgulandı.

### Olgu sunumu

Otuz dokuz yaşındaki erkek hasta, 20 yıldır devam eden bel ağrısı nedeniyle ilk olarak Marmara Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Polikliniği'ne başvurdu. Hastanın servikal ve torakolumbar grafilerinde, tüm seviyelerde osteofitik dejeneratif değişiklikler ve intervertebral disklerde yaygın kalsifikasyon saptandı (Şekil 1a, b; 2a-d).

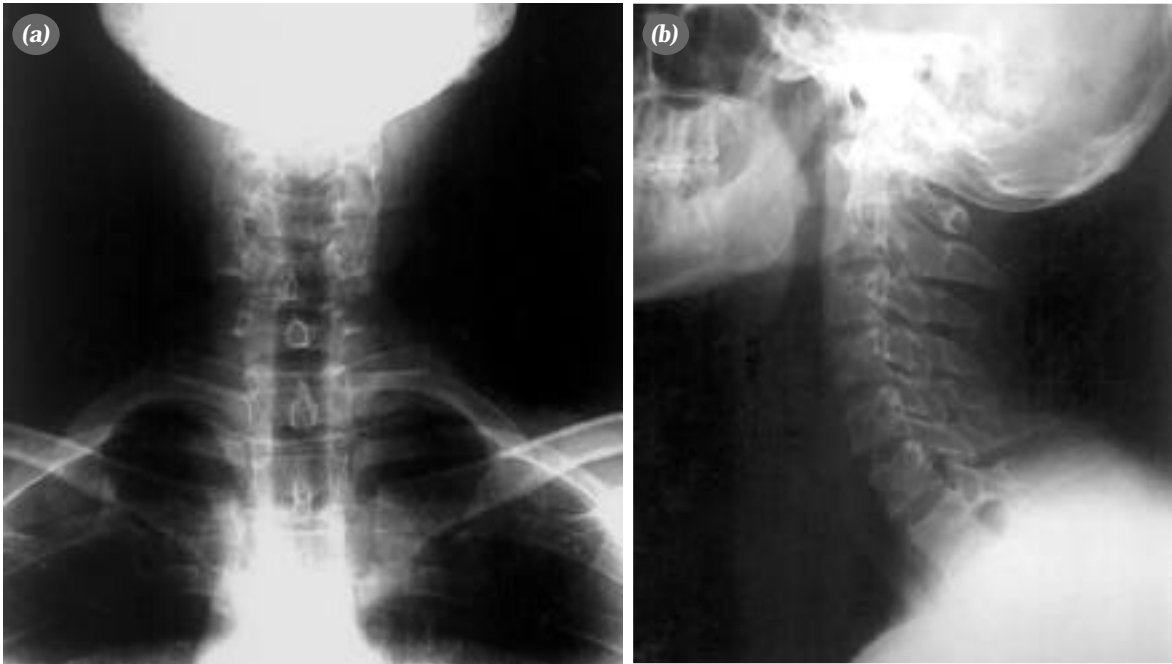
Fizik muayenede omurga hareketlerinde kısıtlılık belirlendi. Hareket açıklığı, fleksiyonda torasik 20°, lomber 35° (normal değerler: 45° torasik, 60° lomber); ekstansiyonda torasik 5°, lomber 10° (normal değerler: 25° torasik, 35° lomber) ve lateral fleksiyon-

da 10° (normal değer; 30°) ölçüldü. Ankilozan spondilitin benzer radyolojik görüntü verdiği düşünülerek HLA-B27'ye bakıldı ve negatif sonuç alındı. Hastanın burun dorsumundan göz çevresine doğru yayılan gri mavi pigmentasyon, kulak kepçelerinde gri papüller olması okronosisten şüphelenilmesini sağladı. Okronosis öntanısına yönelik olarak idrarda HGA düzeyine bakıldı. İdrarda yapılan kalitatif (FeCl<sub>3</sub> ve Benedikt) testler HGA yönünden pozitif sonuç verdi; gazlikt kromotografisi ile bakılan kantitatif HGA düzeyi 143 mmol/mol kreatinin (normali: 0) bulundu. Bu bulgular okronosis tanısını kesinleştirdi. Okronosisin tutabileceği diğer yerler düşünülerek hasta, göz, kulak-burun-boğaz ve dermatoloji kliniklerince de muayene edildi. Tedavi olarak 1 gr/gün vitamin C ve 100 mg/gün diklofenak sodyum verilmeye başlanan hasta eklem ve olası kardiyovasküler tutulumlar açısından uzun süreli izleme alındı.

### Tartışma

Okronosis ilk kez 1866 yılında Virchow tarafından, kıkırdak, ligament, tendon ve geniş kan damarlarının intimasında pigmentasyon oluşumu ile kendini gösteren bir hastalık olarak tanımlanmıştır.<sup>[1]</sup> 1902 yılında Albrecht ve Zdarek hastalığın alkaptonüri ile ilgisini ortaya çıkarmışlardır.<sup>[1,2]</sup> Okronosisin nüfus içinde görülme sıklığı 1/1.000.000 iken, alkaptonü-

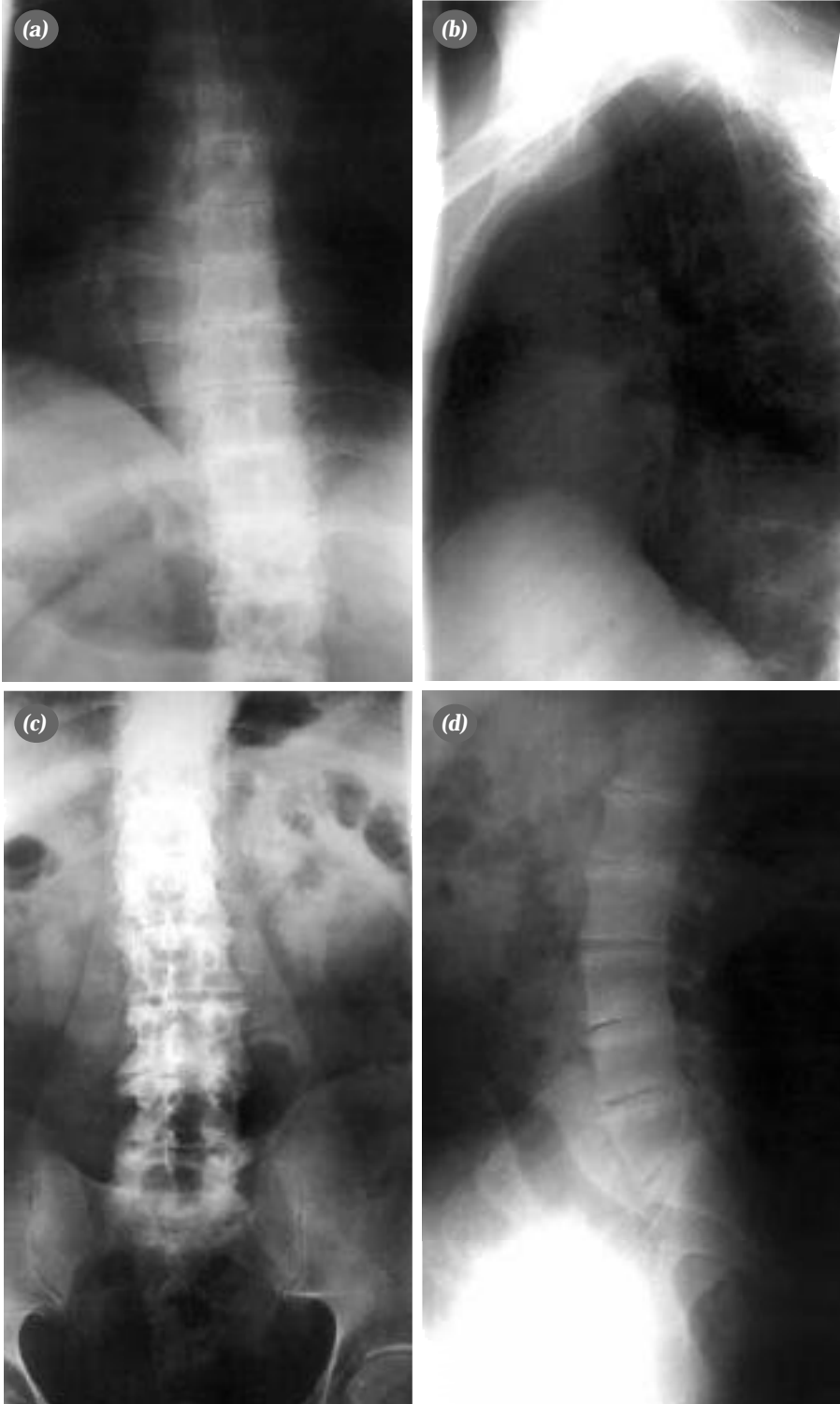
rik hastaların yaklaşık %50'sinde görülmektedir. Cilt ve yumuşak dokularda pigmentasyon gibi ilk semptomlar 40-50'li yaşlarda ortaya çıkmaktadır.<sup>[3]</sup> Sonderbergh 1915 yılında spinal artrit ile okronosis arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmış ve bu duruma "ostitis deformans alkaptonurika" adını vermiştir.<sup>[1]</sup> 1996-7 yıllarındaki klonlama çalışmalarında, alkaptonüri geninin 3q 21-23 lokusunda yer aldığı gösterilmiştir.<sup>[4]</sup> Görülme sıklığı dünya genelinde düşük olmasına rağmen, Slovakya ve San Domingo gibi ülkelerde 1/19.000'e kadar ulaşmaktadır.<sup>[1]</sup> Alkaptonüride HGA'nın özellikle bağ dokusunda birikmesi, eklem, deri, göz, kardiyovasküler sistem, genitoüriner sistem, solunum sistemi ve nadir olarak da merkezi sinir sistemi, diş ve endokrin sistem tutulumlarına neden olabilir. Hastaların eklemle ilgili ilk yakınmaları, belde hareket kaybı ve kronik bel ağrısı şeklindedir. Alkaptonürisi olan hastalarda ilk semptom olarak siyatalji (%17) ve bel ağrısı (%60) göze çarpmaktadır.<sup>[5]</sup> Omurgada oluşan mikrokırıklar ve eklem dejenerasyonun ağrıya neden olduğu düşünülmektedir.<sup>[1]</sup> Kronik bel ağrısı olan ve radyolojik olarak intervertebral disklerinde yoğun kalsifikasyonu bulunan hastaların cilt ve dokularında koyu renk değişiklikleri de varsa, tanıda öncelikle okronosiden şüphelenilmelidir.<sup>[1,2]</sup> Ayrıca lomber lordozun düzleşmesi, torasik kifozun artması, nadir olarak da servi-



**Şekil 1.** (a) Servikal ön-arka ve (b) yan grafilerde tüm seviyelerde dejeneratif değişiklikler ve intervertebral disklerde opaklaşma görülüyor.

kal disk yırtıkları görülebilmektedir.<sup>[1]</sup> Bu hastalarda boyda 15 cm'lik yükseklik kaybı ve *cauda equina* sendromu görüldüğü bildirilmiştir.<sup>[1]</sup> Alkaptonürik hastalar çocukluk ve gençlik yıllarında genelde asemptomatiktir; yaş ilerledikçe ilk olarak sklera ve

kulak kıkırdağında başlayan pigmentasyon ağızda, tırnaklarda ve dişlerde de görülebilir.<sup>[1]</sup> Olgumuzun iki yönlü omurga grafilerinde intervertebral aralıklarda azalma, osteofit oluşumu, sakroiliak ve faset eklemlerde dejenerasyon saptanmıştır. Bazı hastalarda birçok



**Şekil 2.** Dorsal (a) ön-arka ve (b) yan grafilerinde, ve lomber (c) ön-arka ve (d) yan grafilerinde, tüm seviyelerde yaygın osteofitik oluşumlar, dejeneratif değişiklikler ve intervertebral disklerde yaygın opaklaşma görülüyor.

seviyede vakum disk oluşumu, psödoblok vertebra görülebilmektedir.<sup>[1]</sup> Röntgende hemokromatosis, idiyo-patik kondrokalsinosis, akromegali ve Pott hastalığında da saptanan disk aralıklarının opaklaşması, okronosis ile karışabilir.<sup>[1,2,5-7]</sup> Sakroiliak eklem aralığı azalabilir; ancak füzyon görülmemektedir.<sup>[1,7,8]</sup> Simfizis pubis genellikle sklerozedir.<sup>[1,9]</sup>

Okronosisin henüz etkinliği kanıtlanmış bir tedavisi yoktur. Çeşitli tedavi yöntemleri denenmektedir [yüksek doz vitamin C (100 mg/kg); NTCB - nitrotrifluoromethylbenzoylcyclohexanedione; HGA oksidaz; tirozin ve fenilalanin ve proteinli düzeyi düşük diyet uygulaması].<sup>[1,6-8,10]</sup> Bazı kliniklerde, dokularda okronotik pigment birikimini önlemek için yaygın olarak kullanılan askorbik asit hastalığın ilerlemesini önleyememektedir. Yukarıda sayılan bu uygulamaların hastalığın seyrinde yararı tartışmalıdır.<sup>[1,5-8,10]</sup> Okronotik artropatide iyileşme şansı yoktur.<sup>[1,5-8,10]</sup> Var olan enzim defekti tedavi edilememektedir. Sadece analjezik, fizik tedavi ve intra-artiküler kortikosteroid enjeksiyonu (özellikle diz eklemlerine) gibi semptomatik tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir.<sup>[10]</sup> İlerlemiş gonartritik ve koksartritik olgularda ise kalça ve diz artroplastisine başvurma sıklığıdır.<sup>[10]</sup>

Sonuç olarak, okronosis kronik bel ağrısı, direkt grafide intervertebral disklerde yaygın pigmentas-

yon, ankiloz ve dokularda siyah-gri pigment birikimi oluşan hastaların ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken önemli bir hastalıktır.

### Kaynaklar

1. Millea TP, Segal LS, Liss RG, Stauffer ES. Spine fracture in ochronosis. Report of a case. Clin Orthop 1992;(281):208-11.
2. Hamdi N, Cooke TD, Hassan B. Ochronotic arthropathy: case report and review of the literature. Int Orthop 1999; 23:122-5.
3. Higashino K, Liu W, Ohkawa T, Yamamoto T, Fukui K, Ohno M. A novel point mutation associated with alkaptonuria. Clin Genet 1998;53:228-9.
4. Emel E, Karagöz F, Aydın IH, Hacısalıhoğlu S, Seyithanoğlu MH. Alkaptonuria with lumbar disc herniation: a report of two cases. Spine 2000;15:2141-4.
5. Corra T, Zaccala M, Galante M. Ochronotic arthropathy: rapid destructive hip osteoarthritis associated with metabolic disease. Clin Rheumatol 1995;14:474-7.
6. Peretz A, Dupont M, Famaey JP. Ochronosis: a case report with severe ochronotic arthropathy. Clin Rheumatol 1983;2:293-8.
7. McClure J, Smith PS, Gramp AA. Calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) deposition in ochronotic arthropathy. J Clin Pathol 1983;36:894-902.
8. Aydoğdu S, Çullu E, Özsoy 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.
9. Surin VV. Fractures of the cervical spine in patients with ankylosing spondylitis. Acta Orthop Scand 1980;51:79-84.
10. Kabasakal Y, Kiyici I, Ozmen D, Yagci A, Gumusdis G. Spinal abnormalities similar to ankylosing spondylitis in a 58-year-old woman with ochronosis. Clin Rheumatol 1995;14:355-7.