

FİZİKSEL TIP

OKRONOTİK ARTROPATİLİ BİR OLGU ÜZERİNE ALKAPTONÜRİ ve OKRONOZİS

ALCAPTONURIA AND OCHRONOSIS: IN ORDER TO AN OCHRONOTIC ARTHROPHATIC CASE

Çiğdem TARHAN MD*, Barış NACIR MD**, Z. Rezan YORGANCIOĞLU MD*

* S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

** S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

ÖZET

Alkaptonüri, konjenital homogentisik asit oksidaz enzim eksikliği ile karakterize otozomal resesif olarak geçen ve nadir görülen metabolik bir hastalıktır. Homogentisat polimerlerin birikimiyle idrarda koyu renk değişikliği (alkaptonüri), konnektif dokularda kahverengi-siyah pigmentasyon (okronozis), eklem kırıkdağı patolojisi, osteoporoz ve iç organlarda patomorfolojik değişiklikler meydana gelir. 66 yaşında kadın hasta deri pigmentasyonları ve artralji yakınmaları nedeni ile kliniğimize yatırıldı. Muayenede limitli spinal hareket ve periferik artropati saptandı. Radyografiler okronozis için tipik olan eklem ve yumuşak doku patolojilerini gösterdi. İdrarda homogentisik asit pozitifliği. Olguya okronotik spondiloz ve periferik artropati tanısı konuldu.

Anahtar sözcükler: Alkaptonüri, okronozis

SUMMARY

Alcaptonuria is a rare metabolic condition caused by congenital homogentisic acid oxidase deficiency with recessive autosomal inheritance. Homogentisate polymers are accumulated and cause urine darkening (alcaptonuria), brown black pigmentation of connective tissue (ochronosis), articular cartilage pathology, osteoporosis and pathomorphologic changes in internal organs. A 66 years old female patient with complaints of arthralgia and pigmented skin lesions was admitted to the hospital. Physical examination revealed limited spinal motions and peripheral arthropaties. Radiographs revealed typical changes in joints and soft tissues. Homogentisic acid was positive in urine. Ochronotic spondylosis and peripheral arthropathy were diagnosed.

Key words: Alcaptonuria, ochronosis

GİRİŞ

Alkaptonüri, tirozin ve fenilalanin (FA) aminoasitlerinin metabolizmasında yer alan homogentisik asit oksidaz enziminin kalıtsal eksikliği sonucu, homogentisik asitin (HGA) aşırı birikimi ve idrarda aşırı atılımı ile karakterize bir hastalıktır (1,2,3,4). HGA, FA ve tirozin katabolizmasında rol oynayan bir ara üründür ve alkalilere eğilimli olmasından dolayı alkapton olarak isimlendirilir (4). Okronozis ise alkaptonürik hastaların özellikle eklem kırıkdağı, deri ve sklera gibi konnektif dokularda pigment birikimi ile karakterize görünümü ifade eder. Genel popülasyonda oldukça nadirdir ancak Slovakya ve Dominik Cumhuriyeti gibi ülkelerde daha sık görülür. Otozomal resesif geçişlidir (3,4,5).

HGA'in konnektif dokuda birikmesinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, HGA'in in vivo olarak hidroksilizin oluşumunu inhibe ettiği söylenmektedir. Klinik belirti ve bulgular sıklıkla 4. dekatta ortaya çıkar. Dış kulak ve timpanik zar da mavi pigmentasyon, serumunda koyulaşma, skleralarda kah-

verengi-siyah renk değişikliği, burun ve malar alanlarda, aksilla ve genital bölgelerde mavi-siyah renk değişiklikleri görülür (4). Okronotik spondiloz ve sıklıkla kalça, diz ve glenohumeral eklem tutulumunun görüldüğü periferik artropati görülebilir (2,6). Pigment birikimi ile özellikle aort darlığı gibi kardiyovasküler tutulumlar ve prostat taşları oluşabilir (7,8).

Biz bu yazımızda kliniğimizde rastladığımız alkaptonürik ve okronotik artropatili bir olguyu sunmak ve literatür eşliğinde hastalığın etyolojisi, kliniği ve tedavisini gözden geçirmek istedik.

VAKA: 66 yaşında kadın hasta bel, omuz, diz ve kalça ağrısı şikayetleri ile kliniğimize yatırıldı. Hastanın bel ağrısı 15 yıl önce, diz ve kalça ağrısı ise 10 yıl önce başlamıştı. Son 5 aydır ise sağ omzundaki ağrıdan şikayetçi idi. Ağrıları dejeneratif nitelikte olup yaklaşık on dakika süren sabah tutukluğu tanımlıyordu. Halsizlik, ateş, kilo kaybı öyküsü olmayan hasta; küçük olduğundan beri idrarının koyu renkli olduğunu, açık havada siyahlaştığını ve iç çamaşırında siyah lekeler bıraktığını ifa-

de ediyordu. Son 20 yıldır da ilk önce el ve el parmaklarında başlayan daha sonra kulaklarında ortaya çıkan mavi-siyah renk değişikliği ve gözde sklerada mor renk değişikliği olmuştu. (Resim 1). Özgeçmişinde 4.5 yıl önce sağ femur boyun kırığı nedeniyle yapılmış artroplastî operasyonu mevcuttu. Okronozis açısından aile hikayesi yoktu.



Resim 1. Alkaptonürlü hastanın ellerindeki mavi-siyah renk değişikliği

Fizik muayenede; her iki göz sklerasında morumsu renk değişikliği, her iki kulakta konka ve antihelikste mavimsi renk değişikliği mevcuttu. Her iki el sırtında 1. ve 2. parmakları birleştiren bölgede hiperkeratozik tarzda olmak üzere her iki el sırtında yaygın koyu mavi-grimsi renk değişikliği gözlemlendi. Dorsal kifoz mevcut idi (Resim 2). Gövde fleksiyonda kalça ve dizler fleksiyonda, geniş tabanlı yürüyordu.

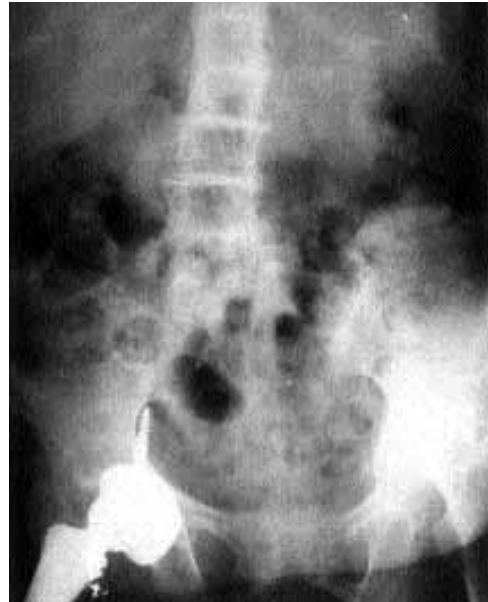


Resim 2. Hastanın dorsal kifoz, kalça ve dizler fleksiyondaki postürü görülmektedir

Lokomotor sistem muayenesinde servikal bölgede bilateral paravertebral adale spazmı mevcut idi. Boyun hareketleri tüm yönlere kısıtlı fakat ağrısızdı. Çene sternum mesafesi 1 cm, okciput duvar mesafesi 12 cm olarak ölçüldü. Bilateral omuz hareketleri her yöne kısıtlı ve ağrılı idi. Göğüs ekspansiyonu 1 cm idi. Lomber lordoz düzleşmişti ve lomber Schober 2 cm idi. El yer mesafesi ise 17 cm olarak ölçüldü. Femoral sinir germe testi ve Laseque testi negatifti. Siyatik velleks noktalarında hassasiyet saptanmadı. Kalça muayenesinde her iki kalçanın hareketleri her yöne kısıtlı, ağrılı olup Thomas testi solda pozitif olarak değerlendirildi. Sağ femur lateralinde 10 cm'lik insizyon skarı olup sol bacakta 3 cm'lik kısalık mevcuttu.

Nörolojik muayenesinde patolojik bulgu tespit edilmedi. Kardiyovasküler sistem muayenesinde S₂ sesinin sertleşmesi ve aort odağında 2^o/6^o sistolik üfürüm mevcut idi. Gastrointestinal, genitouriner ve solunum sistemi muayenesi doğal olarak bulundu.

Laboratuvar incelemelerinde; eritrosit sedimantasyon hızı (Westergren yöntemi):48 mm/saat, lökosit:6800/mm³, eritrosit:3,98x10⁶/mm³, hematokrit:33,9, trombosit:227.000/mm³ bulundu. Romatoid faktör, C-reaktif protein, antistreptolizin antikorları ve tam idrar incelemesi normal olarak değerlendirildi. İdrarda homogentisik asit pozitif idi. HLA B27 (-) olarak bulundu. Ekokardiografik incelemede hafif düzeyde kalsifik senil aort darlığı ve 1 . derece aort yetersizliği saptandı.



Resim 3. Lomber grafilerde intervertebral disk (İVD) aralıklarında daralma, intervertebral disklerde kalsifikasyonlar vertebra ön yüzlerinde osteofitik dejeneratif değişiklikler ve marjinal subkondral skleroz

Radyografik olarak anteroposterior ve lateral lomber grafilerde lomber lordozda düzleşme, intervertebral disk (İVD) aralıklarında daralma, İVD'lerde kalsifikasyonlar, vertebra ön yüzlerinde osteofitik dejeneratif değişiklikler ve marjinal subkondral skleroz tespit edildi. (Resim 3). Omuz grafisinde eklem aralığında daralma ve subkondral sklerozda artış, diz grafilerinde ise femorotibial alanda diffüz daralma ve osteofitik değişiklikler gözlemlendi (Resim 4,5).



Resim 4. Omuz grafisinde eklem aralığında daralma ve subkondral skleroz



Resim 5. Diz grafilerinde femorotibial alanda diffüz daralma ve osteofitik değişiklikler

Hastanın yapılan KBB konsültasyonu, her iki dış kulak yolunda koyu renkli buşon ve pigmentasyon dışında normal olarak değerlendirildi. Dermatoloji konsültasyonu sonucunda cilt lezyonları okronozis ile uyumlu bulundu.

Olguya okronotik spondiloz ve artropati tanısı konularak fizik tedavi ve rehabilitasyon programına alındı. Nonsteroid anti-inflamatuar ilaç tedavisi planlandı. On beş günlük tedavi sonrasında semptomlarda gerileme gözlemlendi.

TARTIŞMA

Okronozis, tirozin metabolik yolundaki homogensitik asid oksidaz (HAO) enzim eksikliği sonucu substratların birikimiyle karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır (2). Okronozis terimi ilk kez 1866'da Virchow tarafından kullanılmıştır ve bu terim alkaptonüri hastalarının özellikle kulak kıkırdağı, deri ve sklera gibi konnektif dokularda pigment birikimi ile karakterize görünümünü ifade eder (1).

Alkaptonüri tek başına semptomsuzdur. Klinik belirti ve bulgular, pigment birikimi ile ortaya çıkar ki bu da 4. dekattan önce nadiren gözlenir. Yani pigmentasyon, okronozisin geç bir tanı kriteri olmakla birlikte pigmentasyon gösteren yaşlı hastalar, genellikle oldukça çarpıcı bir görünüme sahiptir. Bizim olgumuzda da hastalık 5. dekattan sonra fark edilmiştir.

İntervertebral diskler, eklem kıkırdağı, bağ ve tendonlardaki okronotik pigment depoları, hastalığın kas-iskelet sistemindeki klinik belirtilerine neden olur. Bel ağrısı ve sabah tutukluğu genellikle ilk yakınmadır. Yaklaşık %10 hastada ilk başvuru şikayeti siyataljidir (3,4). Kas-iskelet sistemi tutulumu; okronotik spondiloz ve okronotik periferik artropati olarak iki şekilde karşımıza çıkabilir. Okronotik spondilozda İVD kalsifikasyonu ve ossifikasyonu, orantısız küçük osteofit oluşumu ile birlikte lomber lordoz kaybı gelişir (Şekil 1,2). Sakroiliak eklemlerin kapanmadığı, bambu kamışı görünümünün ortaya çıkmadığı ifade edilmekle birlikte, HLA B-27 pozitif okronotik artropatili olgularda ankilozan spondilite benzer lezyonların gelişebildiği de belirtilmiştir (9). İleri dönemlerde tabloya torakal bölgede hareket kısıtlılığı eklenir ve göğüs ekspansiyonu kısıtlanır. Tüm omurga rijit ve dizler fleksiyonda duruş okronozis için tipiktir (Resim 3). Okronotik periferik artropatide ise en çok diz, omuz ve kalçalar etkilenir. Küçük eklemler ve el genelde etkilenmez. Osteokondral eklem fareleri sıktır. Sinovyal sıvı az miktarda HGA içerir ve kalsiyum pirofosfat kristal inflamasyonu dışında noninflamatuardır (1,2,10). Bizim hastamızda hem omurga tutulumu hem de periferik eklem tutulumu mevcuttu.

Radyolojik incelemede intervertebral disk (İVD) kalsifikasyonu, okronozisi akla getirir ancak patognomonik değildir. (2,10,11). Çok sayıda diffüz kalsifiye disk varlığı ile birlikte birkaç İVD aralığının daralması, disklerde radyolusensi, vertebral cisimlerin marjinal sklerozu ve osteofitler, okronoziste patognomoniktir. (2,12). Bizim olgumuzda da literatürle uyumlu

radyolojik değişiklikler gözlenmiştir.

Eklem bulguları dışında 3. dekattan itibaren deri ve kulak kıvrığında maviye dönüşen renk, düzensiz kalınlaşma ve infleksibilite görülür (1,11). Daha ileri evrelerde, kulak kıvrığı saydamlığını kaybeder, heliks kalsifikasyonu gibi yapısal değişiklikler ortaya çıkabilir (8). Siyah buşon ve mavi timpanik membran görülebilir. Tinnitus ve sağırılık da bildirilmiştir (2,13). Bizim olgumuzda da kulakta timpanik zarda pigmentasyon ve koyu renkli buşon mevcuttu.

Yine pigment depositlerinin kalp kapaklarında birikimine bağlı olarak % 15-20 oranında başta sistolik olmak üzere kardiyak üfürümler kaydedilir (1,7,14). Klinik olarak ciddi aortik darlık kapak replasmanı ile başarıyla tedavi edilmiştir (7). Hastamızda, ekokardiografik incelemede kalsifik senil aort darlığı ve 1° aort yetersizliği saptandı.

Erkek okronotik olguların büyük kısmında prostat taşlarının oluştuğu bildirilmiştir (1,11,15). Böbrek taşları da oluşabilir. Pigment nefrotoksik değildir ancak prostatik taşlar tıkanmaya yol açarak nadiren renal yetmezliğe neden olabilir (15,16).

Göz dokuları içinde; sklera, episklere ve daha seyrek olarak kornea ve konjunktiva tutulur. Skleral pigmentasyon daha çok iki taraflıdır ve lateral rektus kaslarını yapışma yerlerinde daha yoğundur. Oval ya da üçgen şekilli, grimsi kahverengi ya da siyah lezyonlardır (3,17,18). Bizim olgumuzda da skleral pigment birikimi saptanmıştır.

Bu hastalıkta kesin bir tedavi yöntemi henüz yoktur. Gen tedavisi veya HAO replasmasını henüz kullanılabilir seviyede değildir. Tirozin ve fenilalaninden fakir diyet uygulaması HGA'in idrarla atılımını azaltsa da okronotik eklem patolojisini geriletmez. Bu diyetin masif okronozis gelişiminden önce uygulanması da henüz denenmemiştir. Proteinden fakir diyet idrar HGA düzeyi düşürse de klinik yarar sağlamamıştır. Yüksek düzeyde askorbik asit verilmesi, idrar HGA düzeyini düşürmemiş ancak deney hayvanlarında HGA'in kondrositlere olan negatif büyüme etkisini düşürdüğü gözlenmiştir (6).

Semptomatik tedavi en pratik olanıdır. Analjezikler, breysler, eklem için kötü kullanımını sınırlayan program biraz da olsa yardımcıdır. Adrenal kortikosteroidler, radyoterapi, tirozinaz, insülin, çeşitli vitaminler ve fenilbutazon denenmiş ve yararlı bulunmayan yöntemlerdir. Diz ve kalça eklem replasmanı başarılı bulunmuştur (1,2).

KAYNAKLAR

1. Schumacher HR. Ochronosis, hemachromatosis and wilson's disease. In: Koopman WJ (Ed). Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia: Lea&Febiger, 1997: 2189-2202.
2. Kuntz D, Bardin T. Ochronosis, endocrin and hemoglobin related arthropaties and storage diseases. In: Klippel JH, Dieppe PA, Rheumatology. London: Mosby, 1998:8.28.1-4.
3. Karabekir I, Göktepe S, Erşenli D ve ark. Okronotik artropatili bir olgu sunumu. Romatizma 1997; 12(1): 71-76.
4. İrdesel J, Kahraman Z, Turan B ve ark. Alkaptonürik ve okronotik artropati. Romatoloji ve Tıbbi Rehabilitasyon 1998 ; 9 (4): 261-265.
5. Kusz D. Ochronotic changes in alcaptonuria: a case report, Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol 1999; 64 (6): 677-682.
6. Woff JA, Barshop B, Nyhan WL et al. Effects of ascorbic acid an alcaptonuria. Alterations in benzoquinone acetic acid an ontogenic effects in infancy. Pediatr Res 1989; 26(2):140-144.
7. Zünd G, Schmid AC, Vogt PR et al. Green aortic valve. Alcaptonuri (ochronosis) with severe aortic stenosis. Ann Thorac Surg 1999; 67(6):1805.
8. Ertem O, Öner C. Okronotik artropati (bir vaka nedeniyle). GATA bülteni 1979; 21: 281-286.
9. Uslu T, Aydın H, Madenci E ve ark. Bilateral kalça tutulumlu bir okronotik artropati olgusu. Ege Fiziksel Tıp Rehabil Der 1998; 4(3):215-218.
10. Boneval F, Cömert S, Sungur G ve ark. Bel ve eklem ağrılarının ayırıcı tanısında: Okronozis. Ağrı 1989; 1: 30-31.
11. Moskowitz RW. Clinical and laboratoary findings in osteoarthritis. In: Koopman WJ (Ed). Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia: Lea&Febiger, 1997: 2005
12. Stiehl P, Kluger KM. Joint effusions findings in alcaptonuric arthropathy (ochronosis). Z. Rheumatol 1994; 53(3): 150-154.
13. Bodur H, Güner D, Güngör M ve ark. Olgu sunusu: Okronozis. Romatoloji ve Tıbbi Rehabilitasyon 1993; 4(3): 197-198.

14. Van Offel JF, DeClerck LS, Franch LM et al. The clinical manifestations of ochronosis: a review. Acta Clin Belg 1995; 50(6):358-362.
15. Sener RN. Prostatic and renal stones and unilateral obstruction of the urinary tract caused by ochronosis. Am J Roentgenol 1992;158 (1): 214-215.
16. Kottinen YT, Hoikka V, Lanotman M et al. Ochronosis: a report of case and review of literatüre. Clin Exp Rheumatol 1989;7(4): 435-444.
17. Cheskes J, Buettner H. Ocular manifestations of alcaptonuric ochronosis. Arch Ophtalmology 2000;118(5):724-725.
18. İrkeç M, Bilgiç S, Kandemir H. Alkaptonüri ve göz. Türk Oftalmoloji Der 1982;12:239-244.
19. Taş N, Bölükbaşı N, Server A ve ark. Okronozis ve okronotik artropati (iki olgu nedeniyle). Artroplasti, Artroskopik Cerrahi 1991;3:52-57.

YAZIŞMA ADRESİ

Barış NACIR

Ortatepe Mah. Esenler Sk. No:50/7

06620 Abidinpaşa/Ankara

E-posta: barisnacir@superonline.com