

Olgu Sunumu: Okronotik Artropati

Case Report: Ochronotic Arthropathy

Ülkü Dönmez[®], Ece Cinar[®], Cihat Öztürk[®], Simin Hepgüler[®]

Cite as: Dönmez Ü, Cinar E, Öztürk C, Hepgüler S. Olgu sunumu: okronotik artropati. Forbes J Med. 2021;2(2):136-9.

Öz

Okronozis, homogentisik asit oksidaz enziminin eksikliğine bağlı oluşan ve ender görülen metabolik hastalıktır. Homojentisik asitin yumuşak dokularda birikimi ve idrarda atılımı ile ilgili klinik bulgu vermektedir. Okronotik artropati tanılı hastalarda genellikle eklem ağrıları ve inflamatuvar bel ağrısı yakınması mevcuttur. Aksiyel tutulum radyolojik olarak ankilozan spondilite (AS) benzese de tipik sindesmofitlerin, faset tutulumunun, sakroiliak erozyonu ve füzyonunun bulunmaması ile ayrılır. Okronozis hastalığının etkin bir tedavisi olmamakla birlikte; hastamıza literatürde önerilen proteinden fakir diyet, C vitamini desteği (100 mg/kg/gün) ve semptomlara yönelik analjezik tedavi verilmiş, eklem yakınmalarında azalma gözlenmiştir. Bu olguda amaç, öncesinde AS tanısı ile izlenen ender görülen okronotik artropati tanısını koymak ve hem aksiyel hem de periferik eklem tutulumunun bu hastalıkta beraber olabileceğini göstermektir.

Anahtar kelimeler: Okronozis, artropati, bel ağrısı

ABSTRACT

Ochronosis is a rare metabolic disease caused by the deficiency of the homogentisic acid oxidase enzyme. It gives clinical findings related to the accumulation of homogentisic acid in soft tissues and excretion in urine. Patients with chronic arthropathy usually have some joint pain and inflammatory back pain. Although axial involvement radiologically resembles ankylosing spondylitis (AS), it is differentiated by the absence of typical syndesmophytes, facet involvement, sacroiliac erosion and fusion. Although there is no effective treatment for ochronosis disease; our patient was given a protein-poor diet, vitamin C supplementation (100 mg/kg/day) and analgesic treatment for symptoms recommended in the literature; and a reduction in joint complaints was observed. In this case, the aim is to diagnose the rare ochronotic arthropathy followed with the diagnosis of AS and to show that both axial and peripheral joint involvement can be together in this disease.

Keywords: Ochronosis, arthropathy, low back pain

Received/Geliş: 21.05.2021
Accepted/Kabul: 07.07.2021
Publication online: 13.08.2021

Sorumlu Yazar/
Corresponding Author:
Ülkü Dönmez

Buca Seyfi Demirsöy Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve
Rehabilitasyon, İzmir
✉ drulkudonmez@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-0007-1517

E. Cinar 0000-0002-9710-1582
C. Öztürk 0000-0002-7311-3829
S. Hepgüler 0000-0001-9419-1618
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, İzmir



GİRİŞ

Okronozis, homogentisik asit oksidaz enziminin eksikliğine bağlı oluşan ve ender görülen bir metabolik hastalıktır. Aksiyel tutulum radyolojik olarak ankilozan spondilite (AS) benzese de tipik sindesmofitlerin, faset tutulumunun, sakroiliak erozyonu ve füzyonun bulunmayışı ile ayrılır. Bu hastalığın etkin bir tedavisi olmamakla birlikte, hastamıza literatürde önerilen proteinden fakir diyet, C vitamini desteği (100 mg/kg/gün) ve semptomlara yönelik analjezik tedavi verilerek eklem yakınmalarında azalma olduğu gözlemlendi. Bu olguda amaç, öncesinde AS tanısı ile izlenen ender görülen okronotik artropati tanısını koymak ve hem aksiyel hem de periferik eklem tutulumunun bu hastalıkta beraber olabileceğini göstermektir.^{1,2}

OLGU SUNUMU

Elli yaşında erkek hasta; son bir yıldır sol kalça, diz ve bel ağrısı yakınmasıyla başvurdu. Enflamatuvar bel ağrısı tanımlayan olgunun bir yıldır AS tanısı ile izlendiği saptandı. Öyküde idrar renginin koyu olduğu öğrenildi (Resim 1). İncelemede posturu AS ile uyumlu olup, servikal ve torakal bölge antefleksiyonda idi. Ayrıca hastanın bilateral kulak sayvanında ve skleralarında siyah hiperpigmente noktasal lezyonları mevcuttu (Resim 2 ve 3). Hastanın yapılan fizik muayenesinde nörolojik patoloji saptanmadı. Bel ve

boyun hareketlerinde kısıtlılık ile her iki elde tetik parmak mevcuttu. Sakroiliak testleri pozitif, sol kalça hareketleri ağrılı ve kısıtlı bulundu (sol kalça fleksiyonu 100, ekstansiyonu 20 derece idi). Radyolojik olarak; solda koksartroz ile uyumlu superiordan daralma, bilateral patellofemoral eklemden subkondral skleroz ve kistler ile osteofitler saptandı. İntervertebral disk aralıklarında daralma ve yer yer kalsifikasyonlar izlenmekteydi (Resim 4 ve 5). Skleralarda, kulak sayvanında ve idrardaki renk değişikliği ile radyolojik bulguları bir arada değerlendirildiğinde okronozis tanısı konulan hastanın spot idrarında homogentisik asit pozitif bulundu. Göz muayenesinde, koryoretinal atrofi ve diyabetik göz bulgusu saptanmayan hastanın göz lezyonları ön tanı ile uyumlu olarak değerlendirildi. EKO'sunda ise evre 1 sol ventrikül diyastolik disfonksiyon mevcut olup, infiltratif tutulum saptanmadı. Posteroanterior toraks grafisi normal, batin USG'sinde grade 2 hepatosteatoz saptandı. Romatolojik açıdan istenen antinükleer antikor, romatoid faktör, anti-CCP ve HLA-B27 değerleri negatif geldi. Periferik kandan yapılan DNA gen dizi analizinde homogentisat 1,2 dioksisijenaz geninde, ekson 3'te homozigot c.175delA² mutasyonu saptandı. Alkaptonüriye bağlı okronotik artropati tanısı kesinleşen olgunun aile fertlerinin de araştırılması planlandı. Hastanın bel ve eklem ağrılarına yönelik analjezik non-steroidal anti-inflamatuvar tedavi başlandı. Ayrıca 100 mg/kg/ gün (1 g/gün) olacak şekilde C vitamini desteği verildi ve proteinden fakir diyet önerildi. Bel



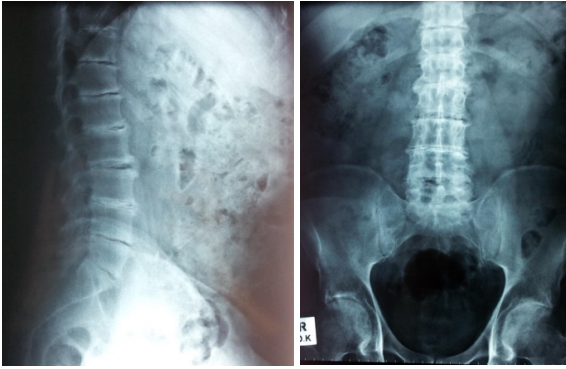
Resim 1: İdrar renginde koyulaşma



Resim 2: Skleralada kahverengi-siyah hiperpigmente noktasal lezyon



Resim 3: Kulak sayvanında siyah renk değişimi



Resim 4 ve 5: Lateral ve anteroposterior lumbosakral vertebra grafilerinde intervertebral disk aralıklarında daralma ve kalsifikasyon

ağrısı yakınması (başlangıç VAS -Visuel Analog Skala derecesi: 8) şiddetli olan hasta, analjezik amaçlı fizik tedavi ajanlarından konvansiyonel TENS (transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu) ve IR (infraruj) içeren 10 seans fizik tedavi programına alındı ve tedavi sonrası ağrı skorunun VAS 4'e gerilediği gözlemlendi.

TARTIŞMA

Okronozis, endojen ve eksojen nedenlere bağlı olarak bağ dokusunda sarı- kahverengi pigment birikimi ile karakterize bir klinik tablodur.¹ İnsidansı 1/250.000 ile 1/1.000.000 arasında değişmektedir.¹ İlk kez 1886 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır.² Eksojen nedenler olarak antimalaryal ilaçlar, rezorsinol, pikrik asit, karbolik asit kullanımı sayılabilir. Endojen nedeni olan alkaptanuri özellikle bağ dokusunda homogentisik asit birikimi ile grimsi-mavi pigmentasyona neden olur. Tirozin metabolizmasındaki homogentisik asit oksidaz enzim eksikliğinin otozomal resesif kalıtımı sonucu oluşmaktadır. Erişkin yaşa kadar asemptomatik seyreden bu hastalık çocukluk çağında sıklıkla beklenmiş idrarda gri-siyah renk değişikliği şeklinde bulgu verir. Bu nedenle sıklıkla orta yaşa kadar tanı almamaktadır. Yaşamın 3 dekadında dokularda birikmiş olan homogentisik asit, skleralarda pigmentasyon bulgusu, 4. dekada ise ciltte pigment birikimi olarak belirti vermeye başlar. Bu pigmentasyon özellikle alın, yanaklar, aksilla, genital bölge, el ayaları ve ayak tabanlarında belirgindir. Histopatolojik olarak kollajen lifleri içinde okronotik pigment depolanımları, bunun sonucu liflerde homojenizasyon ve şişme

saptanmaktadır. Bizim hastamızda da bilateral kulak sayvanında ve skleralarda hiperpigmente lezyonlar mevcuttu. Dördüncü dekada büyük eklemler ve omurgada okronotik artropati bulguları ortaya çıkar. Periferik eklemlerden en sık diz ve kalça tutulurken el ve ayağın küçük eklemleri, bilekler ile dirsekler ender olarak etkilenir. Yüzde 50 diz eklemi effüzyonu eşlik edebilir.² Bizim hastamızda da belirgin olan enflamatuvar karakterde bel ağrısı dışında sol kalça ve diz ağrısı idi, ancak dizde efüzyon yoktu. Bel ve diz ağrısı yakınmaları verilen fizik tedavi programı sonrası ve analjezik tedavi ile %50 azalma gösterdi. Intervertebral disk kalsifikasyonu, okronozis hastalarında en tipik radyolojik bulgudur ve lomber bölge tutulumu servikalden daha sık görülür. Kalsifikasyon dışında intervertebral disk mesafelerinde daralma, tüm seviyelerde osteofitik dejeneratif değişiklikler, disk dejenerasyonuna bağlı vakum fenomeni diğer radyolojik bulgularıdır. Klinik olarak ankilozan spondilit (AS) hastalığı ile karışabilmektedir. Bu 2 hastalık ancak direkt radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılarak ayırt edilebilir. Hastamız daha öncesinde AS tanısı ile izlenmekteymiş. Kliniğimizde çekilen direkt torokalomber grafilerde; disk kalsifikasyonun belirgin oluşu, faset eklem tutulumu ve sakroiliak eklem erozyonunun olmayışı, sindesmotiflerin de görülmemesi nedeni ile AS tanısından uzaklaşıldı.

Okronozisli hastalarda pigment atılımına bağlı prostat, mesane ve böbrek taşı oluşabilir. Beşinci-6. dekada vasküler endotelde birikim, aterosklerotik kalp hastalığı ve mitral valvülite yol açabilir.³ Bu nedenlerden dolayı 4. dekadadan sonra renal, prostatik ve kardiyovasküler komplikasyonlar akıldan tutulmalıdır.⁴ Hastamızda iskelet dışı organ tutulumu saptanmamıştır.

Hastalığın erken tanısı için 3q kromozomunda lokalize olan homogentisik asit oksidaz gen mutasyonunun gösterilmesi olasıdır.⁵ Bizim hastamızda da bu gende homozigot mutasyon saptanmıştır.

Alkaptonürinin günümüzde kanıtlanmış bir tedavisi yoktur. Tirozin ve fenilalaninden fakir düşük proteinli diyet önerilmekte, C vitamini tedavisinin etkili olabileceği düşünülmektedir.⁵

Eklem tutulumuna yönelik analjezi, fizyoterapi ve egzersiz programları, yanıtız olgularda ve komplikasyonlara yönelik cerrahi, diğer tedavi seçeneklerini oluşturur.^{6,7} Bizim olgumuzda da tanıyı takiben uygulanan ev egzersiz programı, analjezik antienflamatuvar tedavi (NSAİD) ile hastanın yakınmalarında gerileme elde edilmiştir.

Sonuç olarak, enflamatuvar bel ve eklem ağrısı yakınması ile hastaneye başvuran hastalarda, dikkatli anamnez ve karakteristik eklem tutulumunu gösteren direkt grafiler eşliğinde ender de olsa okronotik artropati tanısı akla gelmelidir. Cilt pigmentasyonları, idrar renginde koyulaşma ve direkt grafide disk kalsifikasyonlarının varlığı bu tanıyı desteklemektedir. Gereklı durumlarda genetik testler de yapılarak tedaviye erken dönemde başlanmalıdır. Bu hastalarda öncelik cerrahi tedavi yerine; medikal analjezik tedavi ve fizik tedavi uygulamaları gibi konvansiyonel tedavi seçeneklerine verilmelidir. Ayrıca okronozisli hastalarda en önemli morbidite nedeninin kardiovasküler tutulum ve artropati olduğu unutulmamalı, bu açıdan hastalar yakın takibe alınmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yoktur

Finansal Destek: Yoktur

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır

Conflict of Interest: None

Funding: None

Informed Consent: Receipt

KAYNAKLAR

- 1- Zanwar A, Phatak ., Misra R: Ochronosis Case Reports Postgrad Med J.2016 Oct;92(1092):626. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134174. Epub 2016 May 19.
- 2- Hamdi ., Cooke TD, Hassan B: Ochronotic arthropathy: case report and review of the literature. Int Orthop, 1999. 23(2): p. 122-5. <https://doi.org/10.1007/s002640050325>
- 3- Watts RWE ,Watts RA; Alkaptonuria: a 60-yr follow-up. Rheumatology (Oxford), 2007. 46(2): p. 358-9. PMID: 17116657 <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel345>
- 4- Pettit SJ,Fisher M,Gallagher JA,Ranganath LR., Cardiovascular manifestations of Alkaptonuria. J Inherit Metab Dis, 2011. 34(6): p. 1177-81. Doi: 10.1007/s10545-011-9339-z. Epub 2011 Apr 20.
- 5- Ranganath L,Taylor AM, Shenkin A et al. Identification of alkaptonuria in the general population: a United Kingdom experience describing the challenges, possible solutions and persistent barriers. J Inherit Metab Dis.2011 Jun;34(3):723-30. doi: 10.1007/s10545-011-9282-z. Epub 2011 Feb 11.
- 6- Pandey R, Kumar A, Garg R, Khanna P, Darlong V. Perioperative management of patient with alkaptonuria and associated multiple comorbidities. Case Reports.J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2011 Apr;27(2): 259-61.doi: 10.4103/0970-9185.81839.
- 7- Introne WJ, Perry MB, Troendle J. et al. A 3-year randomized therapeutic trial of nitisinone in alkaptonuria. Randomized Controlled Trial Mol Genet Metab.2011 Aug;103(4):307-14. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.04.016. Epub 2011 May 6.