

ANKİLOZAN SPONDİLİTİ TAKLİT EDEN OMURGA TUTULUMU: ALKAPTONÜRİLİ BİR OLGU**SPINAL INVOLVEMENT RESEMBLING ANKYLOSING SPONDYLITIS: AN ALKAPTONURIA CASE**Erdal BODAKÇI¹, İbrahim VASİ², Ebru ÖZDEN YILMAZ², Esra ŐENDİL²**ÖZET**

Alkaptonüri; homogentisik asit oksidaz enzim eksikliğine bağlı gelişen nadir görülen otozomal resesif geçişli metabolik bir hastalıktır. Alkaptonüri pek çok sistemi etkileyebildiği gibi muskuloskeletal sistemle ilgili olarak omurgada ve periferik eklemlerde dejeneratif değişikliklere neden olur. 53 yaşında kadın hasta progressif artan bel ağrısı ve diz ağrısı nedeniyle çekilen grafilerde spinal ankiloz olması üzerine olası Ankilozan spondilit açasından romatoloji kliniğimize yönlendirilmişti. Fizik muayenesinde kulaklarda, burunda ve tırnaklarda mavimsi siyah renk değişiklikleri görüldü. Spinal grafilerinde disk aralıkları daralmış, disklerde kalsifikasyon ve dejenerasyon, üst lomber vertebralarda füzyon ve sakroiliak eklemlerin açık olduğu görüldü. Bu makalede bel ağrısı ve dizde şişlik Őikayeti olan, klinik, radyolojik ve laboratuvar değerlendirmeler sonucunda okronotik spondiloz ve periferik artropati tanısı konulan bir vaka sunularak tartışılmaktadır.

Anahtar sözcükler: Alkaptonüri, ankilozan spondilit, disk kalsifikasyonu, okronozis

ABSTRACT

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. The patient, a 53 year-old woman with progressively worsening back pain and swelling in the knee, was referred to our rheumatology clinic for ankylosing spondylitis (AS) evaluation after being informed that she had spinal ankylosis on radiographs. On physical examination, she had bluish-black discoloration of her external ears, nose and nails. Spine radiographs showed severe disc space narrowing with calcification of the degenerated lower lumbar spine discs, fusion of the upper lumbar spine disc spaces and the sacroiliac joints were patent. In this article, a case with the complaint of low back pain and swelling in the knee who was diagnosed with ochronotic spondylosis and peripheral arthropathy in the light of clinical, radiologic and laboratory findings is presented and discussed.

Keywords: Alkaptonuria, ankylosing spondylitis, disc calcification, ochronosis

¹ SB Eskiřehir Őehir Hastanesi, Romatoloji Kliniđi, Eskiřehir, Türkiye

² SB Eskiřehir Őehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniđi, Eskiřehir, Türkiye

Geliř Tarihi / Submitted : Mayıs 2020 / May 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Ađustos 2020 / August 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Erdal BODAKÇI

SB Eskiřehir Őehir Hastanesi, Romatoloji Kliniđi, Eskiřehir, Türkiye

Gsm: +90 532 780 65 36 E-posta: drebodakci@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Erdal BODAKÇI (ORCID: 0000-0002-0402-1525),

İbrahim VASİ (ORCID: 0000-0003-1900-5752)

E-posta: vasi.ibrahim@gmail.com Gsm: +90 532 736 69 34,

Ebru ÖZDEN YILMAZ (ORCID: 0000-0002-1984-2481)

Gsm: +90 505 341 11 22 E-posta: dr.ebruu@gmail.com,

Esra ŐENDİL (ORCID: 0000-0001-5791-213X)

Gsm: +90 507 762 32 42 E-posta: esramercantas@gmail.com

Olgu sunumu olup etik kurul onayı gerekmemektedir. Olgudan yazılı izin alınmıştır.

Giriş

Alkaptonüri; fenilalanin ve tirozin aminoasitlerinin metabolizmasının nadir görülen kalıtsal bir bozukluğudur. Üçüncü kromozomdaki homogentisik asit oksidaz (HGO) genindeki otozomal resesif mutasyon sonucunda 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. Alkaptonüri genelde çocukluk yaşlarında fark edilirken, okronozis ileri yaşlarda tanı alır. Ciltte, kulak kıkırdağında, sklerada, burunda, dişlerde, tırnaklarda, tendon, ligament, kalp kapaklarında okronotik pigment birikimine bağlı kahverengi-siyah renk değişiklikleri ortaya çıkar (2). İleri yaşlarda özellikle omurgada olmak üzere diz, kalça, omuz ve diğer eklemlerde ağrı ön planda olmak üzere şikâyetler başlar. Tanısı inflamasyonun olmadığı dejeneratif eklem değişiklikleri, dokularda pigmentasyon ve idrar renginin alkalinizasyon sonucu siyaha dönmesini içeren triad ile konur. İdrarda homogentisik asidin kantitatif tayini tanı koymada önemlidir. Kas-iskelet sistemi tutulumu; okronotik spondiloz ve okronotik periferik artropati olarak iki şekilde ortaya çıkabilir. Özellikle okronotik spondilozda intervertebral disk (İVD) kalsifikasyonu, lordoz kaybı, osteofit oluşumları ve birleşmelerin olmasıyla Ankilozan spondilitte (AS) görülen sindesmofit görünümü gelişebilir.

Biz bu yazımızda uzun yıllardır bel, kalça ağrısı olan ve sol dizinde şişlik olması ile olası AS açısından yönlendirilen hastada alkaptonüri tanısı konularak spondilartropati ayırıcı tanısının da akılda bulundurulması gerektiği bilgisini sunmayı amaçladık.

Olgu

53 yaşında kadın hasta polikliniğimize bel, kalça ağrısı ve sol dizinde şişlik olması ile başvurdu. Bel ağrısının yaklaşık 6 yıldır olduğu, bu zamana kadar ihtiyaç duyduğunda analjezik ve miyorelaksan ilaçlar kullandığı ve kısmen fayda gördüğü öğrenildi. Sabah tutukluğu 5-10 dakika sürmekte olup, ağrıları dinlenmekle azalıyor-muş. Sol dizindeki şişliğin ortalama 6 aydır olduğunu ve zaman zaman yürümekte zorlandığını belirtiyordu. Özgeçmişinde göğüs ağrısı nedeniyle 4 yıl önce koroner anjiyografi yapıldığı ve koroner patoloji saptanmadığı öğrenildi. Bir yıl önce sol kulak kepçesinde ortalama 1 ay süren siyahlaşma olduğu ve antibiyotik tedavisi aldığı ve 1 ay sonra kendiliğinden iyileştiği belirtildi. Soygeçmişinden babasının 56 yaşındayken kalp kapak hastalığı ve kalp yetmezliği nedeniyle vefat ettiği öğrenildi. Sistem sorgusunda idrarının bekletildiğinde siyahlaştığını ve çocukluğundan beri bu şikâyetinin olduğunu, iç çamaşırının zaman zaman idrar teması sonrası siyahlaştığını belirtti. Dört kardeş oldukları ve diğer kardeşlerinde ve ebeynlerinde buna benzer bulguların olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; sağ kulak helikste (**Şekil 1**), burunda (**Şekil 2**) ve her iki el baş parmak tırnağında mavi-siyah pigmentasyonu mevcuttu (**Şekil 3**).



Şekil 1. Kulak heliksinde mavi-mor pigmentasyon



Şekil 2. Burunda mavi-mor pigmentasyon



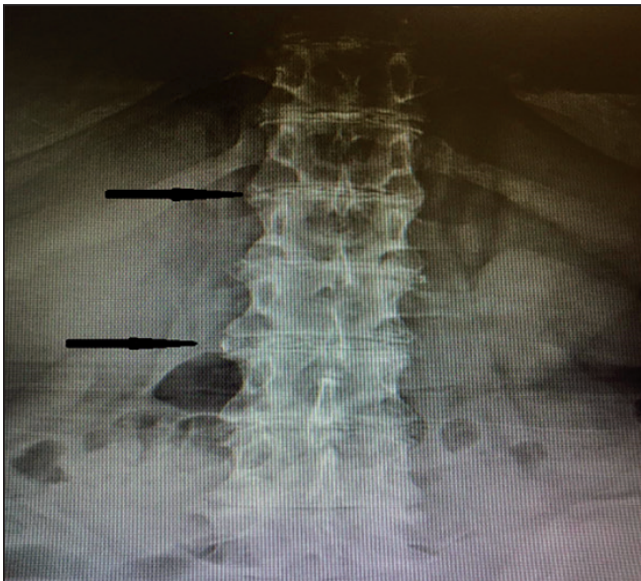
Şekil 3. Tırnak dibinde mavi renk değişikliği

Lokomotor sistem muayenesinde; boyun hareketleri her yöne açık ve normaldi. Torakal kifoz hafif derecede artmış, lomber lordozu düzleşmişti. Bel hareketleri eklem hareket açıklığının sonunda kısıtlı ve ağrılı idi. Lomber

Schober 4 cm, çene-sternum mesafesi 2 cm, oksiput-duvar mesafesi 6 cm ölçüldü. Göğüs ekspansiyonu 4 cm idi. Fabere ve fadır testlerinde patoloji saptanmadı. Tüm üst ve alt ekstremitte eklem hareketleri açık, sol diz hareketleri ağrılıydı ve sol dizde sıvısı vardı. Nörolojik muayenesi doğaldı. Kardiyovasküler sistem, gastrointestinal ve solunum sistemi muayeneleri doğaldı. Rutin laboratuvar incelemelerinde; tam kan değerleri, biyokimya ve idrar tetkikinin tüm parametreleri normal sınırlardaydı. Ölçülen eritrosit sedimentasyon hızı 10 mm/saat (0-20), C-reaktif protein (CRP): 4 mg/L (0-5.0), romatoid faktör (RF) 5 IU (0-20) idi. HLA B27 negatif olarak tespit edildi. Hastanın idrar örneği 24 saat açta bekletildiğinde siyah rengini aldı (Şekil 4). İdrarda homojenitlik asit pozitif saptandı. Ekokardiografik incelemesi normal idi. Hastanın sol dizinden 15 cc artrosentez yapıldı. Mayideki beyaz küresi $0,6 \times 10^3/\mu\text{L}$ hücre idi. Noninflamatuvar artropati kabul edildi.



Şekil 4. 24 saat bekletilen idrarın siyah renk alması



Şekil 6. İntervertebral disklerde kalsifikasyon, sindesmofit



Şekil 5. Disklerde kalsifikasyon, vertebral aralıklarda daralma ve sindesmofit (siyah ok)

Radyografik olarak anteroposterior ve lateral lomber grafilerde lomber lordozda düzleşme, İVD' lerde daralma, İVD' lerde kalsifikasyonlar, sindesmofit (Şekil 5), vertebra ön yüzlerinde osteofitik dejeneratif değişiklikler, sindesmofit ve marjinal subkondral skleroz tespit edildi (Şekil 6). Sakroiliak eklem mesafeleri açıldı. Dizlerde osteofitler, medialde eklem aralığında daralma ve sklerozu olup dejeneratif eklem hastalığı düşünüldü. Olguya okronotik spondiloz ve artropati tanısı konularak fizik tedavi ve rehabilitasyon programına alındı. On beş günlük tedavi sonrası semptomlarda gerileme gözlemlendi. Semptomlarına yönelik gerektiğinde non-steroid antiinflamatuvar ilaç tedavisi planlandı.

TARTIŞMA

Homogentisik asit oksidaz enzim eksikliği, bağ dokularında homogentisik asit birikimi ile pigmentasyona sebep olur. Etkilenen hastalar genellikle çocukluk çağında asemptomatiktir. Bebeklerde, bebek bezindeki idrar kararabilir ve birkaç saat sonra neredeyse siyaha dönebilir. Klinik bulgular genelde hayatın dördüncü dekadında okronotik pigmentin organlarda birikimi sonucunda ortaya çıkar. Pigmentler genelde kahverengimsi veya mavimsi pigment şeklinde olup, tipik olarak ilk önce kulak kıkırdağı ve sklerada rastlanır. Pigment ayrıca büyük eklemlerde ve omurgada, özellikle lumbosakral bölgede birikir. Çoklu intervertebral disklerin kalsifikasyonu karakteristik bir radyografik bulgudur. Okronotik artrit gelişimi, romatoid artrit veya osteoartrite benzeyen hareket kısıtlaması ve sıklıkla tam ankiloz ile sonuçlanabiliyor. Hastamızda kulak kıkırdağında, burunda, tırnaklarda pigmentasyon, spinal tutulum, diz eklemi tutulumu ve idrar renginde bekleme ile koyulaşma tespit edildi.

HGA ve metabolitleri hem periferik eklemleri hem de aksiyal iskeleti etkiler. Homogentisik asidin eklem kıkırdağı ve intervertebral disklerde birikimi kıkırdak yı-

mına sebep olur. Vertebra ve eklem dejenerasyonları 1. dekattan sonra başlamasına rağmen, hastalığın başlangıç semptomları genellikle 3. ve 4. dekattan sonra görülür (3). İlk semptomlar genelde bel ağrısı ve siyatalji şeklindedir. Okronotik spondiloz, tüm vertebralarda görülmekle beraber genelde lomber bölgede sık görülür. İlk bulgu lomber lordoz ve torakal kifoz şeklindedir. Geç dönemde ankiloza bağlı hareket kısıtlılığı görülür.

Okronotik spondiloz için karakteristik radyolojik bulgular; intervertebral eklem aralığında daralma, disklerde kalsifikasyon ve vertebralarda marjinal sklerozdur. Kalsifikasyonlar annulus fibrozusta ortaya çıkar, disklerin ve onu çevreleyen kemiklerin progresif ossifikasyonu sonucu ankiloz gelişir (4). Bu değişiklikler intervertebral disk herniasyonuna sebep olabilir. İntervertebral disk kalsifikasyonu okronozisli hastalarda omurganın en karakteristik anomalisidir. İntervertebral disk kalsifikasyonu okronozisi akla getirmekle birlikte okronozis için patognomonik değildir. İntervertebral disk kalsifikasyonu ankilozan spondilit, difüz idiopatik skeletal hiperostozis (DISH), juvenil idiopatik artrit, osteoartrit, kalsiyum pirofosfat dihidrat kristal depo hastalığı, hiperparatiroidizm, akromegali, amiloidoz, hemokromatozis, postoperatif veya travma sonrası gelişmiş olabilir (5). Ayırıcı tanıda en önemli iki hastalık AS ve DISH olup, bu iki hastalık için spinal görüntüleme ile ayrımları sağlanabilir. DISH, ileri yaştaki erkek hastalarda ve genelde torakal vertebralarda görülür. Tanı kriterleri olup bunlar en az dört düzey omur korpusu boyunca devam eden paraspinal longitudinal bağ kalsifikasyonu ve ossifikasyonu, disk dejenerasyonu olmaması, disk aralıklarının korunması veya hafif azalması ve dejeneratif omurga eklem hastalıklarının diğer bulgularının olmamasıdır (6). Eşlik eden metabolik hastalıklar olabilir ve pigmentasyon eşlik etmeyeceğinden alkaptonüri ile ayırımı kolayca yapılabilir. AS, karışabilen hastalıklardan biridir, ama İVD kalsifikasyonu AS için çok nadirdir. AS için en önemli tutulum yeri olan sakroiliak eklemlerde daralma veya füzyon alkaptonüri de görülmez. Ayrıca sindesmotitlerin ince ve vertikal olması, apofizyal faset eklem tutulumunun olmaması ile ayırımı sağlanabilir. Serolojik olarak HLA B27 test negatifliği de önemli bir ayırım sağlayabilir. Hastamızda HLA B27 testi negatifti. Hastada sindesmotitler kabaydı, sakroiliak eklemler açık ve normal olup AS dışlandı. Spinal tutulum yapan diğer hastalıklarla ayırımı sağlayan temel özellik; cilt ve dokulardaki pigmentasyondur. Bu bulguyu sadece alkaptonüride görebiliriz.

Periferik eklemlerde tutulum genellikle okronotik spondiloz sonrasında gelişmektedir (7). Tüm periferik eklemler etkilenebilir, ama en sık diz ve kalça eklemi etkilenir. Eklem kıkırdağının kırılabilirliği ve fragmantasyonu sonucu nonspesifik sinovit gelişebilir. Hastaların %50'sinde diz ekleminde effüzyon raporlanmıştır (7). Bizim vakaımızda diz ekleminde effüzyon mevcuttu. Noninflamatuar karakterdeydi. Mobilizasyonu zorlaştırdığı için dizdeki sıvı boşaltıldı ve intraartiküler depo steroid yapıldı.

Alkaptonüri için onaylanmış tedavi yoktur. Bununla birlikte, tirozin katabolik yolundaki ikinci enzimi inhibe eden Nitisinon, çeşitli çalışmalarda idrar ve kan HGA düzeylerini >%95 azaltmıştır (8). Bununla birlikte artriti olan hastalarda yapılan randomize bir Nitisinon çalışmasında klinik faydalar gösterilmemiştir (9). Kas-iskelet sistemi semptomlarının gelişmesinden önce erken tedavinin faydalı olup olmadığı bilinmemektedir (9). Tirozin ve fenilalaninin diyetle kısıtlanması, klinik etki sınırlı olmasına rağmen, HGA atılımını azaltır (10). Artropati bu yaklaşımla geri dönüşümlü değildir, ancak diyet daha fazla ilerlemeyi önleyebilir. HGA'nın polimere oksidasyonunu katalize eden enzimi inhibe eden askorbik asit verilebilir, ancak etkinliği okronozis için kanıtlanmamıştır (10). Ağrı kontrolü, fizyoterapi, hastanın ev programı konusunda eğitimi tedavi seçeneklerini oluşturur. Periferik eklem tutulumlarında ve tendon rüptürlerinde cerrahi yaklaşım önerilir.

Okronozis, otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir hastalıktır. Dejeneratif ve inflamatuvar eklem hastalıklarının ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır. Özellikle spondiloartriti taklit etmesi nedeniyle sakroiliak grafinin normal olması, sabah tutukluğunun kısa olması, ağrı karakterinin mekanik olması, ciltte pigmentasyonlar, lomber grafide yaygın disk kalsifikasyonu izlenen hastalarda okronozis düşünülmalıdır. 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.

Hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

KAYNAKLAR

- 1.)Keller JM, Macaulay W, Nercessian OA, et al. New developments in ochronosis: review of the literature. *Rheumatol Int* 2005; 25: 81-85.
- 2.)Manoj Kumar RV, Rajasekaran S. Spontaneous tendon ruptures in alkaptonuria. *J Bone Joint Surg* 2003; 85-B: 883-886.
- 3.)Mestan MA, Bustin GL, Wagner LA. Chiropractic care and ochronotic arthropathy. *J Manipulative Physiol Ther* 1999;22:473-7.
- 4.)Bezer M, Kocaoglu B, Guven O. Ankylosis of the spine in a case with ochronosis. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2003;37:344-7.
- 5.)Resnick D. Alkaptonuria. In:Resnick D (editor). *Bone and Joint Imaging*. Philadelphia:WB Saunders Company,1996: 444-448.
- 6.)Resnick D, Niwayama G. Radiographic and pathologic features of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Radiology* 1976; 119:559.
- 7.)Mannoni A, Selvi E, Lorenzini S, et al. Alkaptonuria, ochronosis, and ochronotic arthropathy. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:239-48
- 8.)Milan AM, Hughes AT, Davison AS, et al. The effect of nitisinone on homogentisic acid and tyrosine: a two-year survey of patients attending the National Alkaptonuria Centre, Liverpool. *Ann Clin Biochem* 2017; 54:323.
- 9.)Ranganath LR, Timmis OG, Gallagher JA. Progress in Alkaptonuria-are we near to an effective therapy? *J Inherit Metab Dis* 2015; 38:787.
- 10.)Wolff JA, Barshop B, Nyhan WL, et al. Effects of ascorbic acid in alkaptonuria: alterations in benzoquinone acetic acid and an ontogenic effect in infancy. *Pediatr Res* 1989; 26:140.