





Olgu Sunumu

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(3):605-609

doi: 10.26559/mersinsbd.1100083

Bir vaka sunumu: Spondiloartropati? Okronotik artropati?

 Pelin Bozdoğan¹,  Şeyma Dünder¹,  Orhan Güvener¹,
 Özlem Bölgen Çimen¹

¹ Mersin Üniversitesi Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Öz

Alkaptonüri tirozin metabolizmasında yer alan homogentisik asit oksidaz enzim eksikliğine bağlı olarak idrarda homogentisik asit atılımıyla karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Enzim eksikliğine bağlı biriken metabolitlerin doku ve iç organlarda birikmesi olarak tanımlanan okronozis, ilgili dokuda pigmentasyon artışına ve organ patolojilerine sebep olmaktadır. Benzer klinik tablolar oluşturması nedeniyle spondiloartropati, diffüz idiopatik iskelet hiperostosis, juvenil idiopatik artrit, osteoartrit gibi pek çok hastalığın ayırıcı tanısına girebilmektedir. Özgün bir tedavi yöntemi henüz olmamakla birlikte diyet modifikasyonu, ağrı kontrolü, hasta eğitimi ve uygun egzersiz programı oluşturulması tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır. Bu vaka sunumunda boyun, bel ağrısı ve dizde artrit öyküsü olan hastada okronozisin spondiloartropati ve artrit ayırıcı tanısında akılda bulundurulması gerektiğine dikkat çekmek istedik.

Anahtar Kelimeler: Alkaptonüri, homogentisik asit, okronozis, spondiloartropati

A Case Study: Spondyloarthropathy? Ochronotic Arthropathy!

Abstract

Alkaptonuria is a rare disease characterized by homogentisic acid excretion in the urine due to the deficiency of the homogentisic acid oxidase enzyme involved in tyrosine metabolism. Ochronosis, which is defined as the accumulation of metabolites in tissues and internal organs due to enzyme deficiency, causes increased pigmentation in the relevant tissue and organ pathologies. Because of its similar clinical features, it should be differentiated from many diseases such as spondyloarthropathy, diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, juvenile idiopathic arthritis, and osteoarthritis. Although there is no specific treatment, dietary modification, pain control, patient education, and appropriate exercise program are the treatment options. In this case report, we presented a patient with a history of neck, low back pain, and knee arthritis with a diagnosis of ochronosis, which we would like to draw attention to in the differential diagnosis of spondyloarthropathy and arthritis.

Keywords: Alkaptonuria, homogentisic acid, ochronosis, spondyloarthropathy

Yazının geliş tarihi: 07.04.2022

Yazının kabul tarihi: 13.06.2022

Sorumlu yazar: Pelin Bozdoğan, Adres: Mersin Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, Mersin/TÜRKİYE. Telefon: 0324 2410000/21862, E-posta: pelinbozdogan94@gmail.com

Giriş

Endojen okronozis veya alkaptonüri; tirozin katabolizmasında homogentisik asit (HGA) oksidaz eksikliği sebebiyle ortaya çıkan otozomal resesif kalıtsal geçiş gösteren nadir görülen bir hastalıktır.¹ Alkaptonüri için kesin olarak belirlenmiş bir epidemiyolojik veri olmamakla birlikte tahmini insidansı 1/250.000-1.000.000 olarak bildirilmiştir.² Endojen okronozis için ise tahmini sıklık 5.75 vaka/ yıl olarak raporlanmıştır.³ Alkaptonüride idrarda artmış HGA atılımı ve buna bağlı idrarda renk değişikliği varken; okronoziste kıkırdak, tendon, intervertebral disk, göz kapakları, yanak mukozası gibi doku ve kardiyovasküler, ürogenital iç organlarda HGA ve metabolitlerinin birikimine bağlı kahverengi - siyah pigmentasyon ve bunun sonucu olarak kas iskelet ve iç organ patolojileri görülmektedir.^{1,4,5} Alkaptonüri çoğunlukla çocukluk döneminde tanınırken, okronozis tanısı ileri yaşlarda konmaktadır.⁵ Hastalık çoğunlukla omurga ve büyük periferik eklemleri etkileyerek kas - iskelet sistemi problemlerine yol açmaktadır.⁴ Omurga ve eklem dejenerasyonları 1. dekattan sonra başlarken semptomların genellikle 3. ve 4. dekatta ortaya çıkmaktadır.⁵

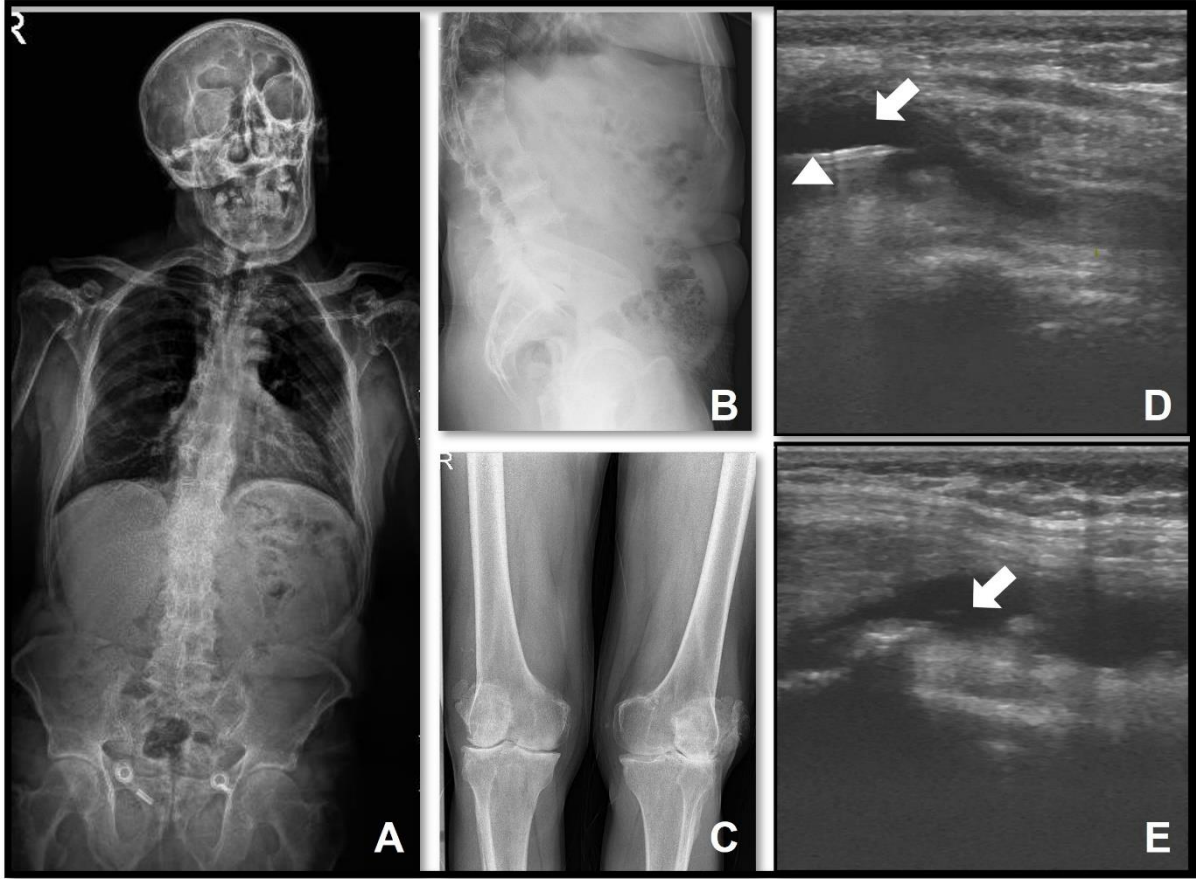
Biz bu vaka sunumunu nadir olarak görülen ve birçok iç organı etkileyebilen bu genetik hastalığın klinik pratikte artrit ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gerektiğini hatırlatmak için raporladık.

Olgu Sunumu

Kırk sekiz yaşında erkek hasta polikliniğimize 2 - 3 ay önce başlayan son haftalarda şiddetlenen her iki diz, bel ve boyunda ağrı şikayetleri ile başvurdu. Ağrısı hareketle artıp istirahatle azalmıyordu. Hastanın ailesinde bilinen bir romatizmal hastalık öyküsü bulunmamaktaydı. Özgeçmişinde sedef hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, üveit öyküsü bulunmuyordu. Travma öyküsü olmayan hastanın muayenesinde, boynu sağ lateral fleksiyon postüründe, servikal eklem

hareket açıklığı (EHA) her yöne range başından itibaren kısıtlı ve ağrılıydı. Çene - sternum mesafesi 8 santimetre (cm), tragus - duvar mesafesi 13 cm, oksiput - duvar mesafesi 8 cm olarak ölçüldü. Lomber fleksiyonu range ortası - sonu, lateral fleksiyonları ve ekstansiyonu range ortası kısıtlıydı. El - zemin mesafesi 47 cm, lomber schober test değeri 2 cm' di. Nörolojik muayenesi olağandı. Her iki dizde şişliği mevcut olup eşlik eden kızarıklık ve ısı artışı bulunmamaktaydı. Hasta bağımsız desteksiz ambule olabiliyordu. Her iki diz fleksiyonu 110 derecede kısıtlı, EHA boyunca dizi ağrılı ve dizinde krepitasyon vardı. Diğer alt ekstremite EHA normal sınırlardaydı. Hasta servisimize bel, boyun ağrısı ve artrit etyolojisi araştırılmak üzere yatırıldı. Poliklinikte planlanan laboratuvar incelemelerinde, tam kan sayımı değerleri normal sınırlarda, eritrosit sedimentasyon hızı 12 mm/saat, C - reaktif protein 0.78' di. Biyokimyasal incelemede karaciğer, böbrek fonksiyon testleri normal sınırlardaydı ve romatoid faktör düzeyi < 20 olarak raporlanmıştır.

Radyografik değerlendirmede; anterior - posterior diz grafisinde medial ve lateral eklem aralığında belirgin daralma, skleroz artışı ve patella laterali ve superiorunda radyoopak görünümlü lezyonlar vardı (**Görsel 1**). Anterior - posterior ve lateral vertebra grafilerinde lomber lordozda düzleşme torakolomber bölgede intervertebral disk mesafesinde daralma ve multiple disk kalsifikasyonları mevcuttu (**Görsel 1**). Hastanın sakroiliak manyetik rezonans görüntülemesi sol sakroiliak eklem orta kesim anteriorda sol iliak kanat ve sakrum solunda periartiküler kesimlerde aktif sakroileit ile uyumlu görünüm olarak raporlandı. Hasta spondiloartropati ön tanısı ve artrit etyolojisi araştırılması için servise yatırıldı. Daha önce planlanan antinükleer antikor (ANA), ekstrakte edilebilir nükleer antijen (ENA) profili ve insan lökosit antijeni (HLA) B27 testi negatif olarak raporlandı. Ultrason eşliğinde bilateral diz sinovyal sıvı aspirasyonu planlanan hastanın gönderilen sinovyal sıvı örneği non - inflamatuvar karakterdeydi patolojik incelemede herhangi kristal rapor edilmedi (**Görsel 1**).



Görsel 1. Hastanın direkt grafi ve ultrason görüntüleri: AP (Anterior-Posterior) ve lateral vertebra grafisinde intervertebral disk mesafesinde daralma ve multiple disk kalsifikasyonları görülmektedir (A). AP diz grafisinde medial ve lateral eklem aralığında belirgin daralma, skleroz artışı ve patella laterali ve superiorunda radyopak görünümlü lezyonlar görülmektedir (B). Hastanın longitudinal suprapatellar diz eklem ultrason görüntülemesinde beyaz ok ucu enjektörü beyaz ok suprapatellar bölgede sıvı artışı göstermektedir (C, D).

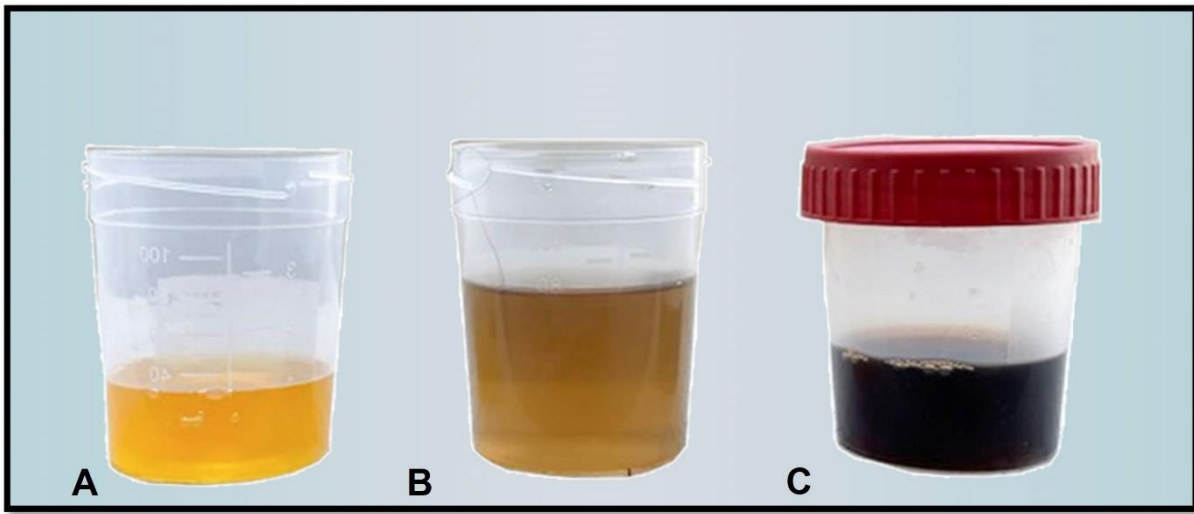


Görsel 2. Hastanın eklem, cilt ve göz bulguları: Beyaz içi boş ok hastanın sklerasında siyah pigmentasyon işaret etmektedir (A). Her iki diz eklemine deformik ve şiş görünümü (B). Siyah ok başları hastanın her iki el tenar bölgesindeki mavi-siyah maküler lezyonları göstermektedir (C).

Hastaya ibuprofen 1200mg/gün oral başlandı. Ultrason klavuzluğunda diz eklemine triamsinolon heksasetonid enjeksiyonu yapıldı. Metabolik artropatiler için hastadan parathormon, kalsiyum, fosfor, alkale fosfor, vitamin D₃ düzeyi, idrarda organik asit düzeyleri istendi ve detaylı cilt ve sklera muayenesi yapıldı. Bilateral el tenar bölgede mavi - siyah maküler lezyonları ve bilateral sklerasında siyah pigmentasyonu mevcuttu (Görsel 2).

İdrar metabolik asit tarama analizinde yüksek miktarda homogentisik

asit atılımı görülmesi, açık havada bekletilen idrarda ve %1' lik NaOH solusyonu ile karıştırılan idrarda renk değişikliği olması üzerine hastaya okronozis - alkoptonüri tanısı konuldu (Görsel 3). Hasta iç organ doku etkilenmesi açısından kardiyoloji ve göz kliniklerine konsülte edildi. Göz hastalıklarına konsülte edilen hastanın skleralarındaki siyah pigmentasyonun hastalıkla uyumlu olduğu bildirildi ve ek önerileri olmadı. Kardiyoloji kliniği hastada kardiyak patoloji düşünmedi. Olgu çalışması hakkında hastaya bilgi verildi ve katılımcıdan yazılı onam formu alındı.



Görsel 3. Hastanın idrar rengindeki değişiklikler: Taze idrar örneği (A). Ağzı açık oksijenlenmesi için bekletilen idrar örneği (B). %1 NaOH solusyonu ile temas ettikten sonra siyah renge dönen idrar örneği (C).

Tartışma

Kara Kemik Hastalığı olarak da bilinen alkaptonüri, 1902 yılında Sir Archibald Garrod tarafından dört doğumsal metabolizma hatasından biri olarak tanımlanan aynı zamanda klasik Mendel resesif kalıtım özelliği gösterdiği kabul edilen ilk hastalıktır.⁶ HGA' nın maleilasetoasetik aside dönüşmesinden sorumlu HGA oksidaz enzimi yüksek oranda böbrek ve karaciğer tarafından üretilir.⁶ Bu enzim eksikliğinde vücudun farklı bölgelerinde HGA birikimi görülür ve idrar oksijenle temas ettiğinde veya idrar alkalize olduğunda idrarda koyulaşma görülür. HGA ayrıca oksitlenerek bağ dokuda okronozis olarak bilinen, geri dönüşü olmayan melanin

benzeri kahverengi - siyah renkli pigmentasyonların birikimi görülür.^{1,4,5} Bu birikimler zamanla siyah ve kırılabilir kemik ve kırıkdağlara ve erken başlangıçlı osteoartrite yol açabilmektedir.⁶ Okronotik artropatide semptomlar torakal ve lomber vertebrada ağrı tutukluk ile başlar, ilerleyen dönemlerde diz, kalça ve omuz gibi büyük eklemlerin dejenerasyonları görülebilmektedir.^{4,5} Anulus fibrozusta başlayan kalsifikasyonlar ilerleyerek intervertebral disklerde ve onu çevreleyen kemik yapılarında ankiloz oluşmasına neden olur.⁵ İntervertebral disk aralıklarında daralma, disklerde kalsifikasyon, vertebralarda marjinal skleroz okronotik

artropatinin radyolojik bulgularıdır ancak patogonomik bulgular değildir. Bu bulgular ankiroz ankiroz spondilit (AS), diffüz idiopatik iskelet hiperostozis (DISH), juvenil idiopatik artrit, osteoartrit, hiperparatiroidizm ve amiloidoz gibi hastalıklarda da rastlanılabilen bulgulardır.^{4,7} Okronozis özellikle sıklıkla AS ve DISH ile karışmaktadır.⁴ DISH tanısı en az dört düzey vertebra korpusunda görülen paraspinal longitudinal bağ kalsifikasyonu, disk aralıklarının korunması veya hafif yükseklik kaybı, disk dejenerasyonun görülmemesi ve diğer dejeneratif omurga hastalıklarının bulgularının olmaması ile konulur. Genellikle erkek hastalarda sık görülür.⁸ AS de okronozis ile karışabilen hastalıklardan biridir. Her iki hastalıkta da omurga sertliği lomber lordozda düzleşme torakal hiperkifoz görülürken; sakroiliak eklemin tutulumu vertebralarda köprüleşen ince sindesmofitler faset eklem tutulumu ön planda AS' de görülen bulgulardır.⁴ Alkaptonüri'nin özgün bir tedavisi olmamakla birlikte ağrının kontrol edilmesi, fizik tedavi ve rehabilitasyon, hasta eğitimi ve egzersiz tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır.⁹

Olgumuzda; spondiloartropati, DISH, hiperparatiroidi, amiloidozis gibi dejeneratif ve inflamatuvar hastalıkların ayırıcı tanısına giren progresif eklem dejenerasyonlarına sebep olan okronozis - alkaptonüri vakasını bildirdik. Biz de bu vakada vertebral tutulumuna eşlik eden periferik artrit ve manyetik rezonans görüntüleme raporlanan sakroileit üzerine ön planda spondiloartropati düşünerek hastamızı tetkik ettik. Ancak HLA - B27 negatifliği, cilt - göz bulguları, idrarda renk değişikliği ve artmış HGA atılımı üzerine hastamıza alkaptonüri - okronozis tanısı koyduk. Bu hastalığın erken teşhis edilmesi, hastanın bilgilendirilmesi, egzersizlerinin planlanması hastanın yaşam kalitesini artırmak anlamında önemlidir.

Yazar katkısı: PB: Tasarım, Literatür İnceleme, Verilerin Toplanması, Verilerin

Analizi; ŞD: Tasarım, Literatür İnceleme, Verilerin Toplanması, Verilerin Analizi; OG: Tasarım, Süpervizyon, Verilerin Analizi; ÖBÇ: Tasarım, Süpervizyon.

Çıkar çatışması: Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Mali destek: Bu çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Turgay E, Canat D, Gurel MS, Yuksel T, Baran MF, Demirkesen C. Endogenous ochronosis. *Clin Exp Dermatol.* 2009 Dec;34(8): e865-8.
2. Donaldson CJ, Mitchell SL, Riley LH 3rd, Kebaish KM. "As Black as Ink": A Case of Alkaptonuria-Associated Myelopathy and a Review of the Literature. *Spine.* 2019;44(1):E53-E59.
3. Khaled A, Kerkeni N, Hawilo A, Fazaa B, Kamoun MR. Endogenous ochronosis: case report and a systematic review of the literature. *Int J Dermatol.* 2011;50(3):262-267.
4. Bodakçi E, Vasi İ, Özden Yılmaz E, Şendil E. Ankiroz spondiliti taklit eden omurga tutulumu: Alkaptonüri bir olgu. *Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg.* 2020; 53(2): 128-131.
5. Genç A, Dinç A, Silav G, Elmacı İ. İntraoperatif Siyah Disk: Bir Okronotik Spondilopati Olgusu. *Türk Nöroşir Derg.* 2015; 25(3): 365-368.
6. Couto A, Sá Rodrigues A, Oliveira P, Seara M. Ochronotic arthropathy-a rare clinical case. *Oxford Medical Case Reports.* 2018;9, 302-305.
7. Ayтуğ FA, Gürbüz O, Ergun T, Kotiloğlu E. Endojen Okronozis: Bir Alkaptonüri Olgusu. *Türkderm.* 2002; 36: 276-279.
8. Le HV, Wick JB, Van BW, Klineberg EO. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis of the Spine: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Am Acad Orthop Surg.* 2021;29(24):1044-1051.
9. Dönmez Ü, Cinar E, Öztürk C, Hepgüler S. Olgu Sunumu: Okronotik Artropati. *Forbes J Med.* 2021;2(2):136-9.