

OKRONOTİK ARTROPATİLİ BİR VAKANIN IŞIK MİKROSKOPİK İNCELEMESİ

Dr. Esin YULUĞ*, Dr. Gürsel YULUĞ**, Dr. Sevim AYDIN*, Dr. Engin YENİLMEZ*, Dr. Ayşe ARVASI*

ÖZET: Alkaptonüri nadir görülen, kalıtsal, fenilalanin ve tirozin metabolizmasında ara ürün olan homogentisik asidin daha ileri safhaya metabolize edilemediği bir hastalıktır. Okronozis ise alkaptonürinin kas-iskelet sistemi tutulumudur.

Bu vakada, tipik klinik bulgularına ilaveten bilateral kalça tutulumu olan, 53 yaşında HLA-B27(+) okronotik artropatili bir kadın hastayı sunduk. Bu hastaya bilateral kalça protezi uygulandı. Çıkarılan femur başı materyali ışık mikroskopik olarak incelendi. Histopatolojik incelemede elde edilen bulgular okronozis ile uyumlu idi.

ANAHTAR KELİMELEER: Okronozis, ışık mikroskopisi

SUMMARY: LIGHT MICROSCOPIC INVESTIGATION OF THE CASE WITH OCHRONOTIC ARTHROPATHY: Alkaptonuria is a rare inherited disease in which homogentisic acid, an intermediate metabolite of phenylalanine and tyrosine metabolism, is not completely metabolized. Ochronosis is form of alkaptonuria which affecting muscle-skeleton system.

In this case, we describe a 53 years-old female patient with typical clinical symptoms for alkaptonuria, ochronotic arthropathy and with an HLA-B(27) positivity. To the patient, bilateral hip prosthesis was applied. Histopathological investigation of the femur head under light microscope showed the signs of ochronosis.

KEY WORDS: Ochronosis, Light microscopy

GİRİŞ

Alkaptonüri, Homogentisik asid oksidaz eksikliği ve homogentisik asidin (HGA) idrarda birikimi ile karakterize çeşitli sistemik bozukluklarla seyreden, nadir görülen herediter metabolik bir hastalıktır (1,2). Alkaptonürinin en önemli komplikasyonu okronotik artropatidir (3). HGA pigmentleri eklemlerin dışında kulak lopları, burun, koltuk altı ve kasıklarda birikebilir. Kardiyovasküler bulgular (aterosklerosis, infarkt, kardiyak üfürüm), genitoüriner bulgular (taşlaşmış prostat, renal taş, böbrek fonksiyonlarında azalma), üst respiratuar sistem bulguları (kuru boğaz, disfaji, nefes darlığı, ses kısılması) görülebilir (4,5).

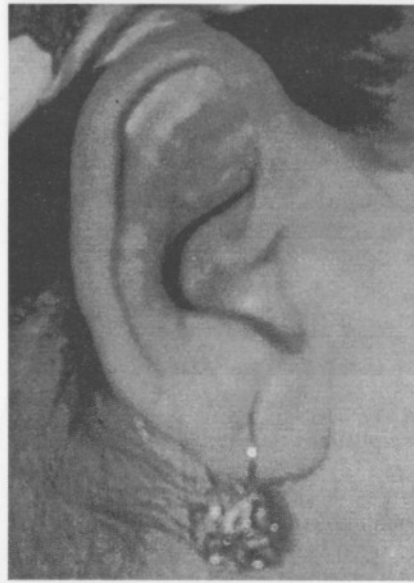
Hastalık bir milyonda birden daha az görülür (6). Otozomal resesif geçen kalıtsal bir hastalıktır. En erken belirtisi idrarın alkanize edilmesi sonucu renginin koyulaşmasıdır. Ancak hasta bunun farkına varmayabilir (7).

Biz bu çalışmada bilateral kalça tutulumlu, ileri derecede spinal problemleri olan HLA-B27(+) okronotik artropatili 53 yaşında bir kadın hastayı sunduk. Bu hastaya bilateral kalça protezi uygulandı ve operasyon sonucu çıkarılan bilateral femur başlarında rutin histolojik takipler sonucu strüktürel incelemeler yapıldı.

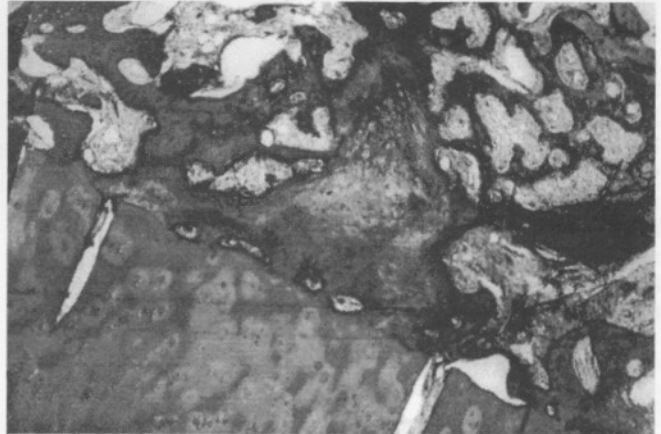
OLGU SUNUMU

53 yaşında bir kadın hasta sırt ağrıları, topallama, yürümekte güçlük çekme yakınmaları ile fizik tedavi polikliniğine başvurdu. Bu yakınmalarla 2 defa fizik tedavi görmüş ve bir çok ilaç kullanmış. Ancak yakınmaları sürekli ilerlemiş, bu arada son 8 aydır kalça ağrıları ve topallaması başlamış, gittiği hastanelerde tam bir tanıya varılamamıştır.

Hastanın fizik muayenesinde kulak loblarında pigmentasyon vardı (Resim 1). Sırt bölgesinde belirgin kifoz, lomber lordoz düzleşmişti. Hasta iki baston desteğinde topallayarak yürüyordu. Lumbal, torakal omurga ve kalça eklem hareketleri ileri derecede kısıtlı ve ağrılı idi. Hastanın kardiyak muayenesi normaldi. Ancak ekokardiografisinde hafif derecede aort stenozu vardı.



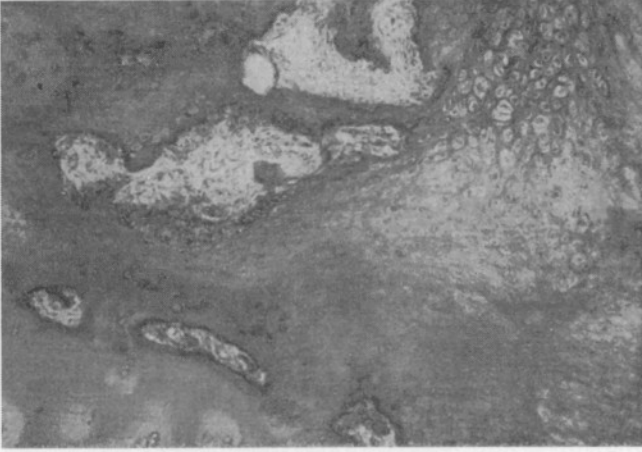
Resim 1. 53 yaşında okronozis tanısı alan kadın hastanın sağ kulak kepçesinde okronotik pigment birikimi görülmektedir.



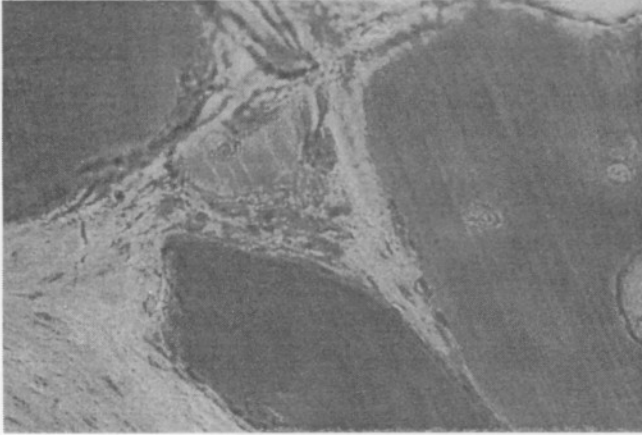
Resim 2. Hiyalin kıvrımda kahverengi-siyah okronotik pigmentlerin derin tabakalarda lokalize olduğu izlenmektedir (Trikrom Masson x40).

* KTÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, TRABZON

** SB Trabzon Nüme Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, TRABZON



Resim 3. Derin tabakalardaki şiddetli pigmentasyona bağlı irregüler kıkırdak yüzeyi izlenmektedir. Pigmente nekrotik kıkırdağın granülasyon dokusu ile çevrelediği ve kistik kolleksiyonlar oluşturduğu izlenmektedir (Trikrom Masson x100).



Resim 4. Granüler ve homojen görünümdeki pigmentasyonun hem intersellüler hem de intrasellüler olarak yayıldığı izlenmektedir (HE x400).

Hastanın lumbal, torakal ve pelvis ön-arka radyografileri çektilirdi. Torakal ve lumbal radyografilerde disk aralıklarında daralma, skleroz ve disk kalsifikasyonları vardı. Pelvis ön-arka grafisinde her iki kalça ekleminde belirgin dejeneratif değişiklikler, eklem aralığında diffüz daralma, eklemin her iki yüzeyinde sklerotik görünüm mevcuttu. İdrarda homogentisik asit testi pozitif. HLA-B27 pozitif. Hastaya bu yakınmaları, muayene ve laboratuvar bulguları ile okronotik spondilopati- artropati tanısı konuldu. 3 hafta kadar fizik tedavi ve rehabilitasyon programıyla spinal problemleri kısmen azalan hasta total kalça protezi için ortopedi servisine gönderildi. Burada sol kalçasına total kalça protezi uygulandı. Operasyon sırasında çıkarılan femur başı materyali formik asitli kemik tespit solüsyonunda tespit edildi. Rutin histolojik takip işleminden sonra Pika marka mikrotomla 6-7µ kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler hematoksil-eosin (HE) ve Trikom Masson boyası ile boyanarak Olympus marka ışık mikroskopunda (IM) değerlendirilerek resimleri çekildi.

BULGULAR

Alınan femur başı materyalinde yapılan makroskopik inceleme sonucunda kıkırdak yüzeyinin kömür siyahı görünümünde olduğu tespit edildi. IM incelemede hyalin kıkırdakta

pigmentasyon görüldü. Özellikle siyah kahverengi pigmentin kıkırdak dokunun derin tabakalarında lokalize olduğu ve kondrositlerin arasında bulunduğu izlendi (Resim 2). Derin tabakalardaki şiddetli pigmentasyona bağlı irregüler kıkırdak yüzeyi ve yer yer fissürlerin olduğu izlendi. Pigmente nekrotik kıkırdağın granülasyon dokusu ile çevrelediği ve kistik kolleksiyonlar oluşturduğu izlendi (Resim 3). Granüler ve homojen görünümdeki pigmentasyonun hem intersellüler hem de intrasellüler olarak yayıldığı izlendi (Resim 4).

TARTIŞMA

Alkaptonüri ile okronozisin ilişkisi ilk olarak Virchow tarafından tanımlandı ve Albrecht tarafından 1902'de açıkça gösterildi. 1904'de Osler alkaptonürinin klinik görüntüsü olarak sklera ve kulakta anormal pigmentasyonu tanımladı (2).

Alkaptonüri vakaların büyük çoğunluğu okronotik artropati tablosu ortaya çıkıncaya kadar gözden kaçır. Bu evreden önce görülen idrar renginin koyulaşması, sklera ve kulak loblarındaki pigmentasyon hasta ve yakınlarının dikkatini çekmeyebilir (1). Bizim hastamız da hastalığının başlangıcında kulaklarındaki ve gözlerindeki pigmentasyonun farkında değildi.

Okronotik spondilit; intervertebral disklerin kalsifikasyonu, disk aralığının daralması ve sklerotik değişikliklerle ve spinal osteoporozla karakterizedir. Vertebralardaki okronotik değişiklikler daha çok lumbal ve servikal bölgede görülür (1,3,8). Bizim hastamızda hem lumbal hemde torakal disk kalsifikasyonları vardı ve kemik mineral yoğunluğu da normaldi. Servikal omurga normaldi. Okronozise bağlı periferik eklem tutulumu daha çok dizlerde, kalçalarda, omuzlarda, sakro-iliak eklemlerde ve simfizis pubiste görülür (1). Bizim olgumuzda da hastanın kalça yakınmaları son 8 ay içinde gelişmişti, ancak hastanın o tarihteki kalça eklemi durumuyla ilgili objektif bir verimiz yoktu.

Homogentisik asit pigmenti kıkırdak ve konnektif doku makromoleküllerine yüksek affinite gösterir. Pigmentin hem intrasellüler hemde intersellüler olarak biriktiği, granüler ve homojen olabildiği mikroskopik incelemelerde gösterilmiştir (2). Bizim hastamızda da kıkırdak ve konnektif dokuda granüler ve homojen dağılımlı pigmentlerin varlığı tespit edilmiştir. Kıkırdağın düzensizleştiği, yer yer fissürlerin olduğu görülmüştür. Bu histolojik bulgularla hastanın okronozis olduğu desteklenmiştir.

Okronotik artropati vakalar ankiroz spondilit ve dejeneratif eklem hastalıkları ile sık sık karışır. Ankiroz spondilit benzeri tutulumu olupta HLA-B27 (-) olan okronik artropati olgular da vardır. Hızlı gelişen dejeneratif kalça tutulumu olan vakalarda okronoziste ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (8,9,10).

Sonuç olarak; esas noksanlığın homogentisik asit oksidaz enziminin yokluğu olduğu artık kesindir. Eksik enzimin yerine konulması teorik olarak bir tedavi aracı olarak düşünülebilir, fakat bu metod şimdilik pratik değildir. Bugün kullanılan tedavi metodları, hastalığın pigmentasyon ve artritis gibi komplikasyonlarını önlemeye veya düzeltmeye yöneliktir (11,12).

KAYNAKLAR

1. Resnick D, Niwayama G. Alkaptonuria. In Diagnosis of Bone and Joint Disorders. Philadelphia, WB Saunders 1981: 1787-1803.
2. Milgram JW. Radiologic and histologic pathology of nontumorous diseases of bones and joints. Volume I. Chapter 28. Northbrook publishing company, Inc. 1990; 611-18.
3. Corra T, Zaccala M, Galante M: Ochronotic arthropathy: rapid destructive hip osteoarthritis associated with metabolic disease. Clin. Rheumatol. 1995;

- 14(4):474-7.
4. Dereymaeker L, Van Parijs G, Bayart M, et al. Ochronosis and alkaptonuria: report of a new case with calcified aortic valve stenosis. *Acta Cardiol* 1990; 45 (1): 87-92.
5. Smith RE, Lee JJ. The cornea in systemic disease In: *Clinical ophthalmology*, ed: Duane DT, New York, 1985:4-5.
6. Kottinen YT, Hoikka V, Lanatman M, et al. Ochronosis: a report of a case and review of literature. *Clin. Exp. Rheumatol* 1989; 7: 435-44.
7. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic basis of inherited disease* (I), Sixth edition. Mc Graw-Hill United States of America 1989; 775-787.
8. Geminani G, Olivieri I, Semeria R, et al. Coexistence of ochronosis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990; 17(12): 1707-9.
9. Weinberger KA: The Coexistence of ochronosis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1991; 18(12): 1948-9.
10. Yagan R, Khan MA: The Coexistence of ochronosis and ankylosing spondylitis. (Letter, comment) *J Rheumatol* 1991; 18(10): 1639-40.
11. Melis M, Onori P, Aliberti G, et al. Ochronotic arthropaty: structural and ultrastructural features. *Ultrastructural Pathol* 1994; 18(5):0 467-71.
12. Carrier DA, Harris CM: Bilateral hip and bilateral knee arthroplasties in a patient with arthropathy. *Orthop Rev* 1990; 19(11): 1005-9.