

BİR OKRONOTİK ARTROPATİ OLGUSU

Dr. Nalan AKYÜREK*, Dr. Gülen AKYOL*, Dr. Aykın ŞİMŞEK**

ÖZET: Alkaptonüri, homojentisik asit oksidaz enzimi eksikliği sonucu ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır. Bağ dokuda homojentisik asit pigmentinin depolanması olarak bilinen okronozis, çeşitli sistemik anormalliklere yol açar. Bu çalışmada makroskopik ve histopatolojik olarak okronozisin karakteristik özelliklerini gözlediğimiz bir okronotik artropi olgusu sunulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: Okronozis, okronotik artropati

SUMMARY: A CASE OF OCHRONOTIC ARTHROPATHY: Alkaptonuria is a metabolic disease characterized by deficiency of homogentisic acid oxidase enzyme. Ochro-nosis, which is known as the deposition of homogentisic acid in connective tissue, leads to various systemic abnormalities. In this study, we present a case of ochro-notic arthropathy who showed macroscopically and histopathologically characteristic features of ochronosis.

KEY WORDS: Ochro-nosis, ochronotic arthropathy

GİRİŞ

Alkaptonüri, homojentisik asit oksidaz enzimi eksikliği ile karakterize, nadir görülen metabolik bir hastalık olup, otozomal ressesif geçiş gösterir. Homojentisik asit oksidaz enzimi eksikliği sonucu vücutta fenilalanin ve tirozin metabolizması ürünü olan homojentisik asit seviyesi yükselir. Bir kısmı idrarla atılan homojentisik asit, bekletilen veya oksidasyona uğratılan idrarda siyah renge dönüşür. Polimerize homojentisik asit, bağ dokusu ve eklem kıkırdığında birikme eğilimi gösterir. Bağ doku komponentlerinde depolanması sonucu oluşan patolojik pigmentasyon okronozis olarak bilinir (1). Bu eğilimin nedeni bilinmemekle birlikte, özellikle eklem kıkırdığı gibi çevresinde bol mukopolisakkarid ara maddesi bulunan fibriller kollajenlere karşı yüksek affinite söz konusudur (2). Alkaptonürik okronozisin en önemli komplikasyonları artropati, kardiyovasküler okronozis, genitoüriner sistemlerde obstrüksiyon, oküler ve kutanöz birikimdir.

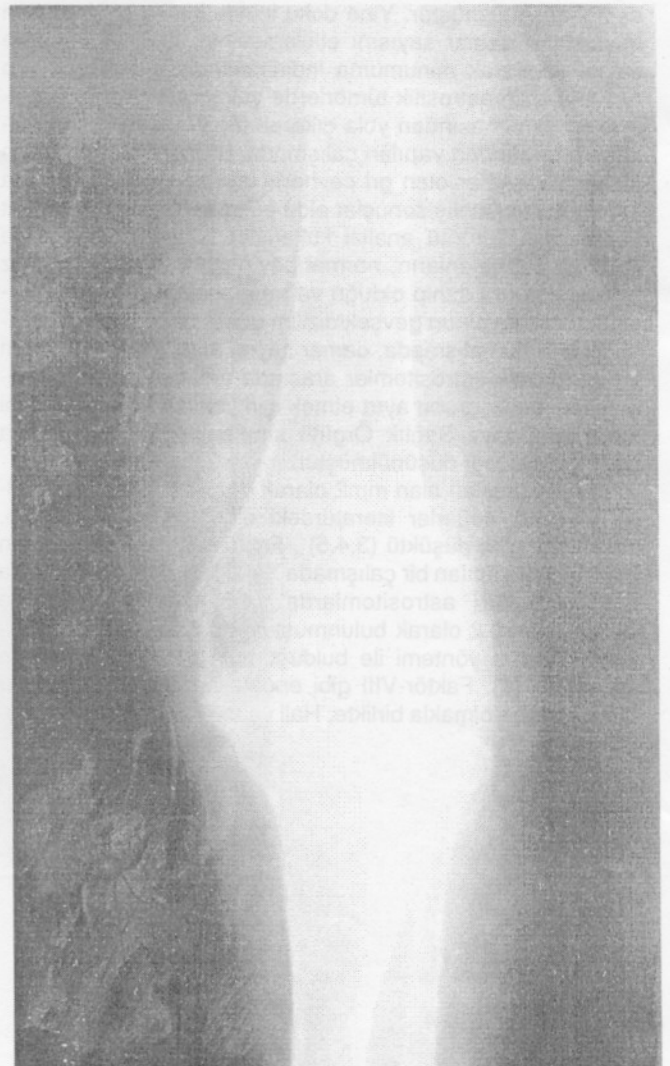
OLGU SUNUMU

68 yaşında omurga, her iki kalça ve dizde ağrı ve hareket kısıtlılığı şikayetleri ile başvuran kadın hastaya 1978 yılında alkaptonüri tanısı konmuştur. Aile öyküsünde, başka okronozis vakası mevcut değildir. Sistem sorgusunda hastanın cilt renginin giderek koyulaştığı, fizik muayenesinde sol kalçada ve her iki sklerada siyah pigmentasyon olduğu saptanmıştır. Dinlemekle, aortik ve mezokardiak odakta 2/6 derecede sistolik ejeksiyon üfürümü tesbit edilmiştir. Lokomotor sistem incelemesinde, omurga hareketlerinde kısıtlılık ve ağrı, her iki kalça ve diz hareketlerinde kısıtlılık, ağrı ve krepitasyon ve her iki omuz hareketlerinde kısıtlılık mevcuttur. Bekletmekle hastanın idrarının kahverengi-siyah renge dönüştüğü gözlenmiştir.

Diğer rutin biyokimya ve hematolojik testler normal sınırlarda bulunmuştur.

Direkt radyografide kalça ve diz eklemi aralıklarında daralma, kalsifikasyon ve dejeneratif değişiklikler izlenmiştir (Resim 1). Ekokardiyografide mitral posterior yaprakta kalsifikasyon saptanmıştır. Ortopedi kliniğinde sağ total diz ve kalça protezi konulması esnasında çıkarılan femur başı, diz eklemi çevresi kemik ve sinovyal dokular bölümümüze gön-

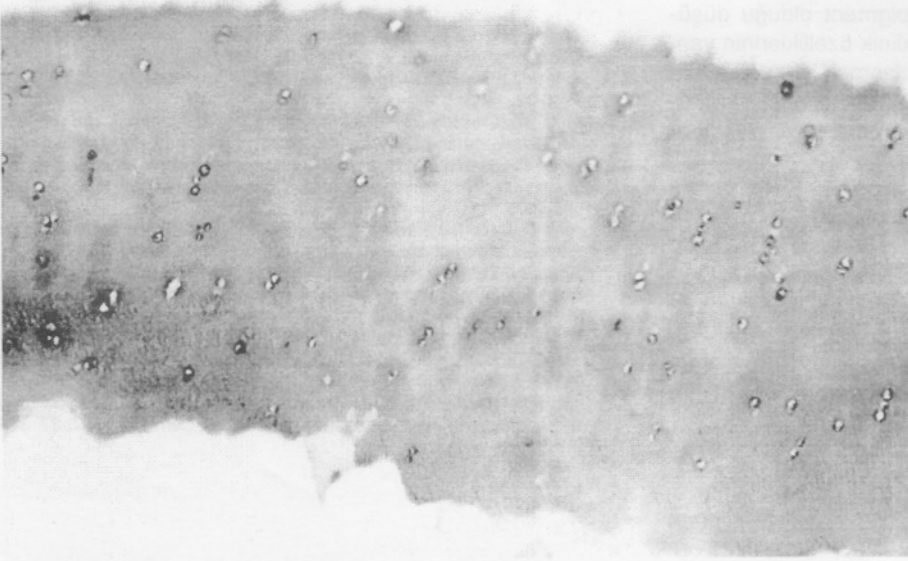
derilmiştir. Kemik ve diğer dokular 24 saat %10 formaldehid içinde fikse edildikten sonra kemik dokular daha sonra %10 formik asid ile dekalsifiye edilmiştir.



Resim 1. Diz eklemi radyolojik görüntüsünde diz eklem aralıklarında daralma, kalsifikasyon ve osteofitik oluşumlar ile karakterize dejeneratif değişiklikler görülmektedir.

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji ABD, Ankara
Bu çalışma XIV. Ulusal Patoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.



Resim 2. Kıkırdak yüzeyinde düzensizlik izleniyor (HE x200).

BULGULAR

Makroskopi: Boyutları 6x5x4 cm olan sağ femur başı ile diz çevresi kemik dokuların kıkırdak yüzeylerinde ve sinovyal dokularda düzensiz sınırlı koyu kahverengi- siyah pigmentasyon izlenmiştir.

Mikroskopi: Femur başı ve diz eklemi kesitlerinde kıkırdak yüzeyinde düzensizlik, kıkırdak matrisinde diffüz okronotik pigment varlığı gözlenmiştir (Resim 2). Kondrositler içinde derin tabakalarda daha belirgin olarak izlenen okronotik pigment granülleri saptanmıştır. Sinovya da fokal hipertrofi ve değişik büyüklükte okronotik kıkırdak parçalarının gömülü olduğu dikkati çekmiştir (Resim 3). Pigment içeren bu kıkırdak parçalarının çevresinde, fokal odaklar halinde mononükleer hücre infiltrasyonu izlenmiştir (Resim 4).

TARTIŞMA

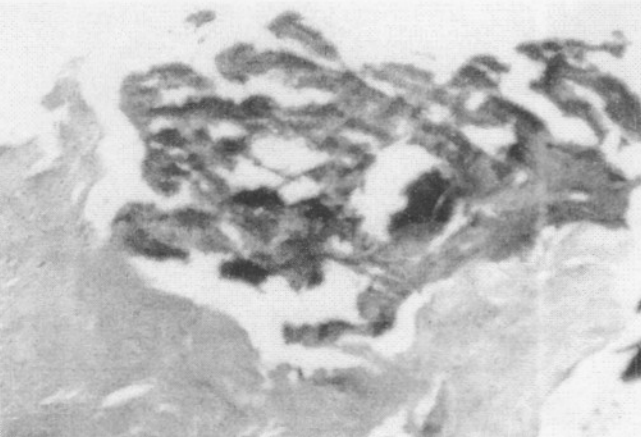
Alkaptonüri, otozomal resessif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalık olup, görülme sıklığı bir milyon kişide bir olarak tahmin edilmektedir (2). Homojentisik asit oksidaz eksikliği so-

nucunda vücuttaki fazla miktarda homojentisik asitin bir kısmı idrarla atılırken, hastalıkla ilişkili major klinik belirtiler polimerize homojentisik asitin çeşitli dokularda birikmesi sonucu ortaya çıkar.

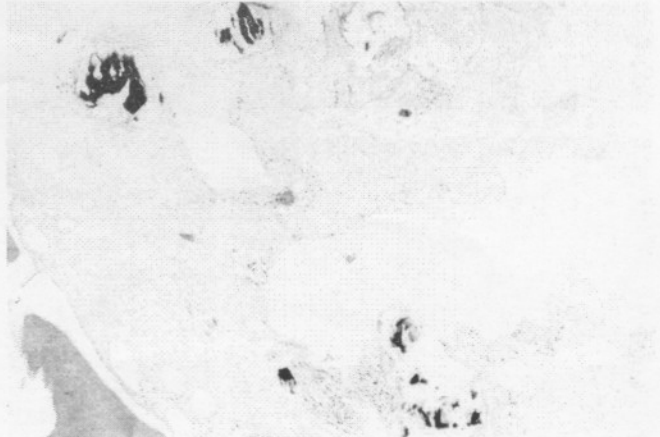
Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmekte olup, genellikle yaşlı gidiş gösterir ve yaşamın 3-4. dekatlarında klinik bulgu vermeye başlar. Çocukluk çağında asemptomatiktir. Fakat bazen koyu renkte idrar yapma tespit edilebilir. Primer olarak iskelet, kardiyovasküler, genitoüriner, solunum, oküler ve kutanöz sistemler tutulur (2,3). Şiddetli fonksiyon bozuklukları, artropati ve kardiyovasküler komplikasyonlar sekonder olarak ortaya çıkar. Aort ve mitral kapaklarda kalsifikasyon sonucu kalp fonksiyonu bozulur. Homojentisik asit, üriner sistem taşları oluşturarak enfeksiyonlara eğilimi artırır.

Alkaptonüride multisistem tutulumuna rağmen normal yaşam süresi genel popülasyondan farklı değildir (4). Okronotik artropati ilk olarak vertebralarda disk kalsifikasyonu ve dejenerasyonu şeklinde ortaya çıkar. Sıklıkla büyük periferik eklemler etkilenir. Klinik olarak belirti veren eklem tutulumu en çok diz, omuz ve kalçada saptanır (4,5). Bizim vakamızda da vertebra, her iki kalça, diz ve omuz eklemlerinde tutulum mevcuttu. Küçük eklemlerde ise klinik belirti vermeyen okronotik pigmentasyon görülebilir. Polimerize homojentisik asitin eklem kıkırdağında birikimi sonucu eklem kıkırdağı koyu kahverengi-siyah renkte olup, eklem kapsülü, tendon ve ligamentlerde pigmentasyon saptanabilir. İleri vakalarda eklem kıkırdağının tamamen erozyonu sonucu alttaki subkondral kemik de etkilenir. Artrit muhtemel nedeni okronotik pigmentin eklem kıkırdağını gevrekletirerek, eklem yüzeyinin parçalanmasına ve hızlanmış eklem dejenerasyonuna yol açmasıdır. Eklem yüzeyi parçalara ayrılarak çevre dokuya gömülür ve spesifik olmayan bir sinovyal inflamasyonu uyandırır (2). Pigment aynı zamanda kondroitin sülfat ve hyalüronik asit hyalirünidazı inhibe ederek kıkırdak metabolizmasını da bozabilir (4).

Ultrastrüktürel olarak kollajen fibrillerin çevresinde ve



Resim 3. Sinovya da gömülü okronotik kıkırdak parçaları gözleniyor (HE x200).



Resim 4. Sinovya da kıkırdak parçalarının çevresinde fokal odaklar halinde mononükleer hücre infiltrasyonu izleniyor (HE x100).

kondrositlerde saptanan ince granüler, membranla çevrili, elektron-yoğun materyalin okronotik pigment olduğu düşünülmektedir (2,6). Hastaların belirgin klinik özelliklerinin yanı sıra histopatoloji ve idrar testi tanıya ulaşmak için çoğunlukla yeterlidir. Ayrıca okronozis tanısı alan hastaların aile fertlerinde yapılan incelemeler sonucunda daha erken yaşlarda okronozis olguları saptanabilmektedir (7).

Klinik ve radyolojik inceleme sonucu okronotik artropati olarak değerlendirilen vakamızda histopatolojik olarak da sinovya, kıkırdak ve kemik dokularda okronozis ile uyumlu yaygın pigmentasyon bulunmuştur.

Literatür gözden geçirildiğinde toplam 700 vaka saptanmıştır (2,8). Son zamanlarda bağlantı analizi yöntemiyle 3. kromozomun uzun kolunda homojentisik asit oksidaz geni kodlanmış ve hastalığın bu gendeki fonksiyon kaybına neden olan mutasyon sonucu oluştuğu ileri sürülmüştür (8).

KAYNAKLAR

1. O'Brien WM, La Du BN, Bunim JJ. Biochemical, pathologic and clinical aspects of alkaptonuria. *Am J Med* 1963; 34: 813-838.
2. Gainess JJ. The pathology of alkaptonuric ochronosis. *Hum Pathol* 1989; 20: 40-46.
3. Albers SE, Brozena SJ, Glass F, Fenske NA. Alkaptonuria and ochronosis: Case report and review. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 27: 609-614.
4. Carrier DA, Harris CA. Bilateral hip and bilateral knee arthroplasties in a patient with ochronotic arthropathy. *Orthopaedic Review* 1990; 19 (11): 1005-1009.
5. Lagier R, Baud CA, Lacotte D, Cunningham T. Rapidly progressive osteoarthritis of ochronotic origin. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 95-102.
6. Gaines JJ, Tom GD, Khankhanian N. An Ultrastructural and light microscopic study of the synovium in ochronotic arthropathy. *Hum Pathol* 1987; 18: 1160-1164.
7. Taş N, Bölükbaşı N, Sever A, Ataoğlu Ö. Okronozis ve okronotik artropati (iki Olgu Nedeniyle). *Turkish J Arthroplasty and Arthroscopic Surgery* 1991; 3: 52-54.
8. Gutzmer R, Herbst RA, Kiehl P, Kapp A, Weiss J. Alcaptonuric ochronosis: Report of two affected brothers. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 305-