

Serebellar Hipoplazi ile Birlikte Görülen Okronosis: Olgu Sunumu

OCHRONOSIS WITH CEREBELLAR HYPOPLASIA: CASE REPORT

Cüneyt TEMİZ*, Ahmet Şükrü UMUR**, Birol ÖZKAL**, Mehmet SELÇUKİ***

* Yrd.Doç.Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji AD,

** Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji AD,

***Prof.Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji AD, MANİSA

Özet

Giriş: Bu makalede, radyolojik olarak multipl disk dejenerasyonu ile birlikte serebellar atrofi bulguları tespit edilen, okronosisli bir hasta sunulmuştur.

Tartışma: Okronosis, 1/1.000.000 sıklıkla gözlenen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Dördüncü ve beşinci dekatlarda ortaya çıkmaya eğilimlidir. Aromatik aminoasitlerin metabolik yolunda bulunan homogentisik asit oksidaz enziminin eksikliği nedeniyle ortaya çıkar. Bağ dokusunda, ciltte, kardiyovasküler sistemde, genitoüriner sistemde, gözde, solunum sisteminde, büyük periferik eklemlerde ve intervertebral disklerde homogentisik asit birikmesi ile seyreder. Hastalık sıklıkla bağ dokusunda oluşturduğu patolojiler nedeniyle ortaya çıkan semptomlarla karşımıza gelir. Literatürde, nadiren cilt ve göz tutulumu olmadan da görülebileceği rapor edilen bu patoloji, bizim olgumuzda da bu sistemlerin tutulumu olmadan ortaya çıkmıştır. Olgumuzda serebellar atrofi de vardır. Daha önce yapılan çalışmalarda okronosis'in; multipl intrakraniyal anevrizma, nöropati, miyelopati ve dural tutulum ile birlikteliği bildirilmiştir.

Sonuç: Bilgimizce; literatürde, okronosis, intervertebral disklerde multipl vakum fenomeni ve serebellar atrofi birlikteliği olan herhangi bir olgu sunulmamıştır. Özellikle homogentisik asit oksidaz eksikliğinde serebellar hipoplazinin oluşabileceği düşüncesi, daha önce hiçbir makalede ortaya atılmış bir görüş değildir.

Anahtar Kelimeler: Okronosis, Serebellar atrofi, Multipl vakum fenomeni

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:323-327

Summary

Introduction: This article represents a patient with ochronosis who had multiple intervertebral disc degenerations and serebellar atrophy.

Discussion: Ochronosis is a rare pathological condition that transmits as autosomal recessive trait. This disease commonly appears at 4th and 5th decade of life. The reason is the absence of homogentisic acid oxidase enzyme which takes place in aminoacidic metabolic pathway. There is homogentisic acid deposition in connective tissue, skin, cardiovascular system, urinary tract, eyes, pulmonary system, big joints of extremities and intervertebral discs. The common symptoms and findings arise from connective tissue disease. In the literature, there were few cases representing ochronosis without visual or skin findings. Our case also did not have this kind of findings. But this patient also had cerebellar atrophy. In the literature, association of ochronosis and multiple intracerebral aneurysms, different types of neuropathy, myelopathy and dural involvement combination are well known.

Conclusion: However, we could not able to find a report about ochronosis associated with cerebellar atrophy and multiple vacuum phenomena. Also there is no knowledge in the literature, about if absence of homogentisic acid oxidase may be responsible for cerebellar atrophy

Key Words: Ochronosis, Cerebellar atrophy, Multiple vacuum phenomena

T Klin J Med Sci 2003, 23:323-327

Alkaptonüri; homogentisik asit oksidaz enzimi eksikliğinin neden olduğu 1/1000000 sıklıkla gözlenen otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır (11,14,16). İlk olarak 1584 yılında çocuklarda idrar renginin siyaha dönmesi ile Scribonius tanımlamıştır (3). Homogentisik asit oksidaz enziminin eksikliği; fenilalanin ve tirozin katabolizması sırasında

oluşan homogentisik asitin vücutta birikmesine ve idrarla büyük miktarlarda atılmasına neden olmaktadır. Oksitlenmiş homogentisik asit, kırkırdak ve diğer bağ dokularında birikerek bu dokularda pigmentasyona neden olur (14,16). Okronosis, yıllar sonra büyük eklemlerde ve vertebralarda dejeneratif artrite neden olur (3,4,6,12,14,16).

Okronotik artrit, bu hastalara, en sık konulan tanıdır (14,16).

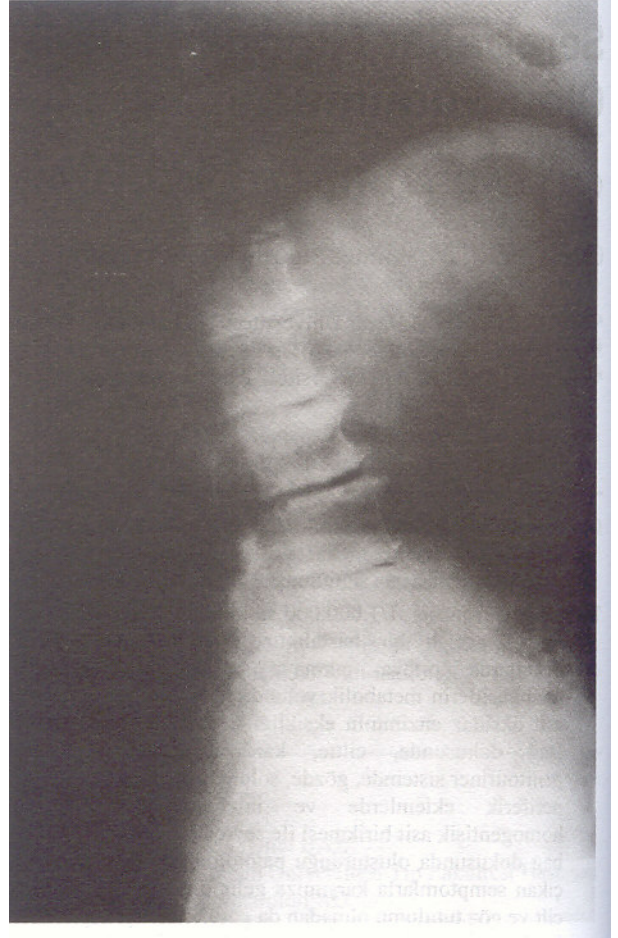
Pek çok organda okronotik pigment birikimine bağlı bulgular oluşturan bu hastalığın nörolojik sistem tutulumu sık değildir. Daha önce Marva ve arkadaşları, periferik nöropati ve myelopati bulguları ile birlikte okronosis olan bir olgu (10), Liu ve arkadaşları da otopside dural okronotik pigment birikimi olan okronosisli bir olgu bildirmişlerdir (9). Kaufmann ve arkadaşları da multipl intrakraniyal anevrizma nedeniyle subaraknoid kanama gelişen bir okronosis olgusu bildirmişlerdir (7).

Olgu Sunumu

50 yaşında bayan hasta; 15 gün önce başlayan baş dönmesi, bulantı, kusma, ataksi ve sola doğru dengesini kaybetme, 2-3 kez düşme ve sol bacağa yayılan lumbosiyatalji yakınması ile kliniğimize başvurdu. Hasta 15 günden beri sol ayağında uyuşukluk yakınması olduğunu söylüyordu. Hastanın özgeçmişinde yaygın eklem ağrısı yakınması olduğu tespit edildi.

Hastanın nörolojik muayenesinde; konuşmasının dizartrik olduğu, ataksik yürüdüğü, sol tarafta, sağa göre, daha çok dismetri ve disdiadokokinezisinin olduğu, ve yürüyüşte sola düşmeye eğilimli olduğu tespit edildi. Yapılan alt ekstremité muayenesinde; solda düz bacak kaldırma testinin 50 derecede pozitif olduğu, L5 dermatomunda hipostezi olduğu ve sol ayak dorsifleksiyonunda motor gücün 3-4/5 düzeyinde olduğu tespit edildi.

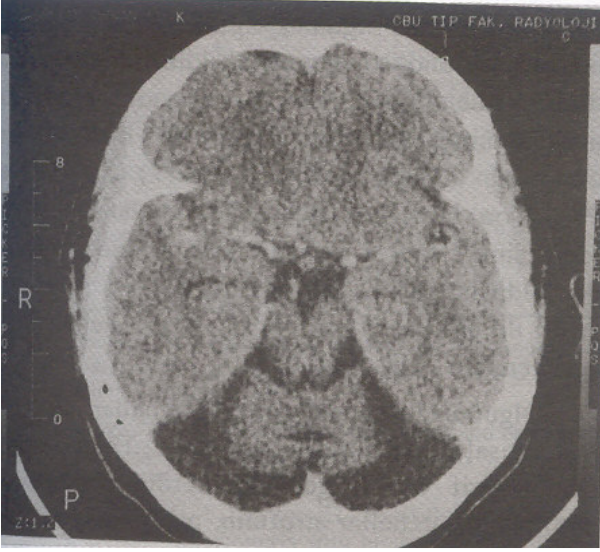
Olgunun hematolojik incelemelerinde; Wbc: 12.3K/ul, biyokimyasal incelemelerinde ise; açlık kan şekeri 237 mg/dl olması dışında patolojik bulgu tespit edilmedi. Hastanın daha sonra yapılan kan şekeri takiplerinde, açlık kan şekeri düzeyinin normal sınırlar içinde seyrettiği görüldü. Hemoglobin A1C düzeylerinde patolojik bir değişim yoktu ve yapılan endokrinoloji konsültasyonları sonucunda hastaya diabetes mellitus tanısı konmadı. Hastanın beyaz küre sayısındaki sınırdaki yüksekliğin ise, yeni geçirdiği virütik bir üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle olduğu saptandı.



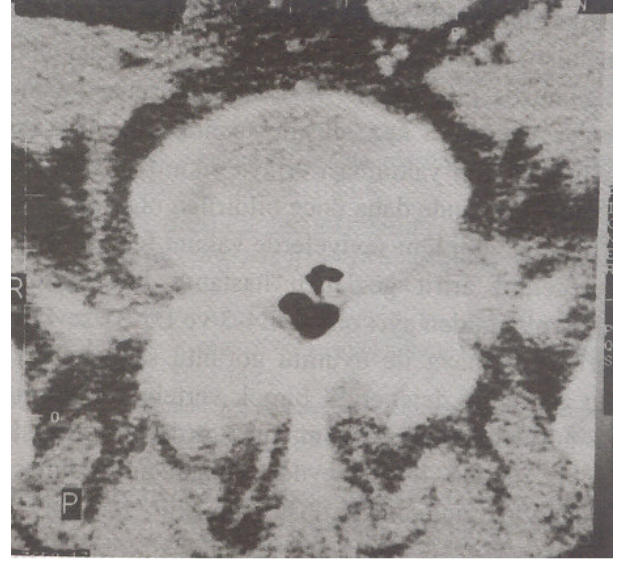
Şekil 1. Hastanın direkt lomber vertebra grafilerinde tüm disk aralıklarında hava ile uyumlu yoğunlukta görüntü ve dejeneratif değişiklikler saptandı.

Hastanın direkt lomber vertebra grafilerinde tüm disk aralıklarında hava ile uyumlu yoğunlukta görüntü (Şekil 1) saptandı. Yapılan bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) incelemesinde, bilateral serebellar atrofi (Şekil 2) gözlenen hastanın lomber BT incelemesinde ise; izlenen tüm disk aralıklarında vakum fenomeni olduğu görüldü (Şekil 3). L5 ve S1 seviyelerinde dejeneratif değişiklikler saptandı. Alınan idrarın bekletilmesi ve alkalileştirilmesi sonucu okronosis ile uyum gösteren siyah renk saptandı. İdrarında kromatografik incelenme sonucu homogentisik asit bulunan hasta, okronosis olarak kabul edildi.

Hastanın yapılan oftalmolojik ve dermatolojik muayenesinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı.



Şekil 2. Bilgisayarlı beyin tomografisi tetkikinde her iki serebellar hemisferde atrofi gözlemlendi.



Şekil 3. Hastanın lomber bilgisayarlı tomografi incelemesinde; L4/5 ve L5/S1 seviyelerinde spinal kanal içinde hava izlenmekteydi.

Okronosis nedeniyle askorbik asit, fenilalanin'den ve tirozin'den fakir diyet, spinal dar kanal ve vertebral okronotik dejenerasyon için ise yatak istirahati ve non steroid antiinflatuar, analjezik, miyorelaksan tedavi uygulanan hasta, yakınmaları azalarak taburcu edildi.

Olgunun birinci, üçüncü ve altıncı aylarda yapılan kontrol muayene ve incelemelerinde, siyatalji yakınmasının gerilediği, nörolojik muayenede ise solda düz bacak kaldırma testinin 70 dereceye dek negatif olduğu, sol ayakta dorsifleksiyondaki kas gücünün ise 4-5/5 düzeyinde olduğu görüldü. Hastanın dizartri, disdiadokokinezi ve ataksisinin ise sürdüğü saptandı.

Tartışma

Homogentisik asit, tirozinin fumarat ve asetoasetata katabolizması sırasında ara basamaktır (14,16). Alkaptonüri hastalarının karaciğer ve böbreklerinde homogentisik asit oksidaz enzim aktivitesi yetersiz olduğundan, vucutta homogentisik asit birikir (14,16). Memeli dokusu, alkali ortamda, oksijen varlığında ve polifenoloksidaz adlı enzim sayesinde, homogentisik asidi okronotik pigmente okside eder. Homogentisik asit, kıkırdak ve bağ dokusuna yüksek duyarlılıkla bağlanarak bu dokularda mavi siyah renk değişikliğine neden olmak-

tadır (3,5,6,9,12,14,16). Bu pigmentler dokuyu kırılğan hale getirir ve sonunda doku özelliğini kaybeder (14,16). Homogentisik asit en fazla intervertebral disklerde ve büyük eklemlerde dejenerasyona neden olmaktadır (3-6,11,12,14,16). Homogentisik asit, lizil hidroksilaz enzimini inhibe ederek kollajen sentezi üzerine etki eder (6,14,16). Okronosis bu nedenle bağ dokusunda, kardiyovasküler sistemde, genitoüriner sistemde, gözde, solunum sisteminde, büyük periferik eklemlerde ve intervertebral disklerde patolojik pigment birikimi sonucu oluşan bulgularla karşımıza çıkmaktadır (3,6). Literatürde, okronotik lomber vertebra fraktürü dahi bildirilmiştir (11). Alkaptonüri, dejeneratif eklem hastalığının belirgin olarak ortaya çıktığı orta yaşlara kadar tanınamayabilir (16). Dejeneratif artrite bağlı değişiklikler; 40-50 yaşlarda sık görülen yakınma ve bulgulara neden olurlar (13,14,16).

En sık saptanan bulgu 20-30 yaşlardan sonra kulaklarda ve sklerada saptanan hafif pigmentasyondur (14,16). Emel ve arkadaşları lomber disk herniyasyonu bulguları ile ortaya çıkan, göz ve deri tutulumları gözlenmeyen 2 adet okronosis olgusu bildirmişlerdir (3). Kusakabe ve arkadaşları da göz ve deri bulguları olmayan bir olgu bildirmiştir (8). Bu yayınlarda olduğu gibi

bizim olgumuzda da deri ve göz bulguları saptanmamıştır. Uzun zamandır bel ağrısı yakınması olan olgumuzda dengesizlik ve ataksik yürüme yakınmaları ve 2-3 kez düşme sonrasında da sol lumbosiyatalji yakınması ortaya çıkmıştır. Çekilen lomber BT'sinde daha önce bildirilen olgularda (1-3) olduğu gibi tüm seviyelerde vakum fenomeni ve dejeneratif artrit gözlenen hastanın literatürdeki diğer olgulardan ayrı olarak L4-5 ve L5-S1 seviyelerinde de hava ile uyumlu görüntü saptanmıştır. Bu görünüm, dejeneratif birçok vertebral patolojide görülebilmeye karşın, literatürde, okronosisli hiçbir olguda bu düzeyde saptanmamış olması nedeniyle ilginç olduğu düşünülmüştür (1,15).

Alkaptonüri düşünülen hastalarda en basit tanı yöntemi idrar örneğinin alkalize edilmesidir. Alkaptonüri tanısı; dejeneratif artrit, okronotik pigmentasyon ve alkalize edilen idrarın renginin mavimsi siyah renge dönüşmesi bulguları ile konulmaktadır (14,16). Normalde idrarda ve kanda homogentisik asit yoktur (16). İdrardaki homogentisik asit varlığı idrara demir klorür, Benedict ayırıcı, satüre gümüş nitrat eklenmesi ile elde edilen renk değişiklikleri ile indirekt olarak saptanabileceği gibi, enzimatik, kromotografik, spektrofotometrik yöntemlerle direkt olarak tesbit edilebilir (14,16). Bizim olgumuzda da idrarın alkalileştirilmesi ile idrar mavi siyah renk değişikliği göstermiştir. Bunun üzerine idrarda kromotografik yöntemle homogentisik asit aranmış ve olumlu sonuç elde edilerek hastaya okronosis tanısı konulmuştur.

Okronosis'in cilt ve göz tutulumu olmadığı zamanlarda gözden kaçabileceğini düşünmekteyiz. Çok sık karşımıza çıkmayan bu hastalığın, multipl vakum fenomeni ve yaygın dejeneratif artrit gözlenen hastalarda akılda tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Hastamızda; ilk geliş yakınmaları olan dengesizlik ve ataksi sonucunda çekilen BBT sinde serebellar atrofi saptadık. Serebellar atrofi ile birlikte bildirilmiş okronosis olgusuna literatürde rastlayamadık. Daha önce Marva ve arkadaşları periferik nöropati ve myelopati bulguları ile birlikte okronosis olan bir olgu (10), Liu ve arkadaşları

da okronosisli bir olgunun yapılan otopsisinde dura materde okronotik pigment birikimi olduğunu bildirmişlerdir (9). Kaufmann ve arkadaşları da multipl intrakranial anevrizma ile birlikte olan okronosis olgusu bildirmişlerdir (7). Literatürde, Parkinson hastalığı nedeniyle uygulanan DOPA tedavisini izleyerek ortaya çıkan okronosis olgusu da bildirilmiştir. Fakat bilgimize göre serebellar atrofi ile birlikte bir okronosis olgusu henüz rapor edilmemiştir.

Olgumuzda saptadığımız serebellar atrofinin rastlantısal olma olasılığı da vardır. Fakat, otozomal resesif olarak geçiş gösterdiği bilinen bu patolojide, serebellar atrofinin, patolojinin bir parçası olabileceğini de göz ardı etmemek gerekir. Özellikle santral ve periferik sinir sisteminin embriyolojik gelişimi sırasında tirozin gibi aminoasitlerin metabolizmalarının çok önemli yer tuttuğu da düşünülürse, bu görüş daha da değer kazanmaktadır.

Her ne kadar santral sinir sisteminin bazı patolojileri ve okronosis'in birlikteliği bazı yazarlar tarafından bildirilmiş ise de (7,9,10) olgumuzda görülen serebellar atrofinin doğası açıklanamamıştır. Okronosis ile santral sinir sistemi patolojileri birlikteliğinin açıklanabilmesi için daha çok olgunun birikmesi ve araştırmaların bu konuda derinleştirilmesi gerekmektedir.

Sonuç

Multipl organ tutulumu ile giden okronosis pek çok dokuda okronotik pigment birikimi ve buna bağlı oluşan semptomlar ve bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Cilt ve göz tutulumu ön planda olan bu hastalık, zaman zaman bu bulgular olmadan da karşımıza çıkabilmektedir. Multipl vakum fenomeni, ileri dejeneratif değişiklikleri olan lomber spondilolitik hastalarda sıklıkla gözlenen bir bulgudur. Benzeri bulguları olan hastalarda okronosis tanısı akılda tutulmalı ve biyokimyasal testlerle okronosis dışlanmalıdır.

Literatürde; serebellar atrofi ile birlikte gözlenen okronosis olgusu daha önce bildirilmemiştir. Multipl organ hastalığı olan okronosisde serebellar atrofi bir rastlantı olabileceği gibi, okronosisin

sinir sistemi tutulum bulgusu da olabilir. Okronosis olgularında yapılacak olan araştırmalar, bu hastalığın sinir sistemi üzerine olan etkisi konusunda bize daha ayrıntılı bilgi verecektir. Karşılaşılan olgularda, yapılacak incelemelerle, intrakraniyal patoloji olasılığının da kesin olarak araştırılması gerektiği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Choudhury R, Rajamani SS, Rajshekhar V. A case of ochronosis: MRI of the lumbar spine. *Neuroradiology* 2000; 42(12): 905-7.
2. Deeb Z, Frayha RA. Multiple vacuum discs and early sign of ochronosis: Radiologic findings in two brothers. *J Rheumatol* 1976; 3(1): 82-7.
- 3- Emel E, Karagöz F, Aydın İH, Hacısalıhoğlu S, Seyithanoğlu MH. Alkaptonuria with lumbar disc herniation. *Spine* 2000; 25(16): 2141-4.
4. Griep EN, Ter Borg EJ. An unusual cause of chronic back symptoms: ochronosis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136(4): 184-7.
5. Hamdi N, Cooke TDV, Hassan B. Ochronotic arthropathy: Case report and review of the literature. *International orthopaedics* 1999; 23(2): 122-5.
6. Joseph J, Gaines. The pathology of alkaptonuric ochronosis. *Human pathology* 1989; 20(1): 40-6.
7. Kaufmann AM, Reddy KK, West M, Halliday WJ. Alkaptonuric ochronosis and multiple intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 1990; 33(3): 213-6.
8. Kusakabe N, Tsuzuki N, Sonado M. Compression of the cervical cord due to alkaptonuric arthropathy of the atlanto-axial joint: A case report. *J Bone Joint surg (Am)* 1995; 77: 274-7.
9. Liu W, Pryson RA. Dura mater involvement in ochronosis. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125(7): 961-3.
10. Marva M, Chadha G, Henein MM, Bhargava S. Alcaptonuria with myelopathy and neuropathy. *Medical principles and practice* 1999; 8(1): 73-6.
11. Millea TP, Segal LS, Liss RG, Stauffer S. Spine fracture in ochronosis: Report of a case. *Clin Orthop* 1992; 281: 208-11.
12. Nas K, Gür A, Akdeniz S, Çevik R, Harman M, Saraç J. Ochronosis: A case of ochronotic arthropathy. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 170-2.
13. Peretz A, Dupont M, Famaey JP. Ochronosis: a case report with severe ochronotic arthropathy. *Clin Rheumatol* 1983; 2(3): 293-8.
14. Rosenberg LE. Alkaptonuria. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, New York: McGraw-Hill. 1998: 2201.
15. Ryan SJ, Smith CD, Slevin JT. Magnetic resonance imaging in ochronosis, a rare cause of back pain. *J. Neuroimaging* 1994; 4(1): 41-2.
16. Weatherall DJ, Iedinghan JGG, Warrell DA. *Oxford Textbook of Medicine*. New York: Oxford University Press 1996: 1364-5.

Geliş Tarihi: 20.09.2002

Yazışma Adresi: Dr.Cüneyt TEMİZ

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirurji AD, 45010, MANİSA
temiz2@tr.net