

AİLESEL NEFROPATİ ÖYKÜSÜ OLAN PREMENAPOZAL BİR KADINDA KRONİK TOFÜSLÜ GUT: OLGU SUNUMU

CHRONIC TOPHACEOUS GOUT IN A PREMENAPOUSAL PATIENT WITH FAMILIAL NEPHROPATHY

Rengin GÜZEL¹ Tunay SARPEL¹ Erkan KOZANOĞLU¹ Saime PAYDAŞ²

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana

¹ Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

² Nefroloji Anabilim Dalı

Anahtar Sözcükler: Kadınlarda gut, Allopurinol, Herediter nefropati

Key Words: Female gout, Allopurinol, Hereditary nephropathy

* Bu çalışma Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2001 Prague'da abstract olarak sunulmuştur (Ann Rheum Dis 2001; 60/SI: AB0155).

ÖZET

Bu yazıda, genç bir olguda gut artriti ve ailesel nefropati sunulmakta, ailesel gutun ayırıcı tanısı göz önünde geçirilmekte ve allopurinol tedavisi ile karşılaşılabilecek sorunlara çözüm önerilmektedir

SUMMARY

In this paper a young female patient with hereditary nephropathy and gout is presented. Differential diagnosis of female familial gout is reviewed and approach to problems with allopurinol therapy is suggested

GİRİŞ

Gut, monosodyum urat kristallerinin eklem ve dokularda depolanması sonucu oluşan, tekrarlayan akut sinovit atakları ve hiperürisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Olguların sadece %5'i kadındır ve %90'ı ilk atak sırasında postmenapozal dönemdedirler. Premenapozal kadınlarda gut artriti görülmesi halinde primer nedenler araştırılmalıdır (1-4).

Bu makalede ilk artrit atağı 27 yaşında başlayan, uzun süre yanlış tanı ve tedavi ile izlenen, ailesinde nefropati öyküsü olan bir kadın kronik gut olgusu sunulmaktadır.

OLGU

Otuzbeş yaşındaki kadın hasta 1998'de, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine ayak eklem-

lerindeki şişliğe bağlı yürüyememe yakınması ile başvurdu. Hasta ayak ve diz eklemlerindeki şişlik ve ağrı nedeniyle son üç aydır ancak iki kişinin desteği ile mobilize olabiliyordu. Öyküsünden; ilk artrit atağının 27 yaşında sağ ayak başparmağında başladığı; zaman içinde atakların sıklaştığı, diz ve dirsek eklemlerinde de tutulum olduğu öğrenildi. Yakınmalarının ilk başladığı dönemde akut eklem romatizması tanısıyla penisilin tedavisi önerilmiş, olayın kronikleşmeye başladığı dönemde ise romatoid artrit tanısıyla çeşitli nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar ve aralıklı olarak oral kortikosteroid preparatları kullanılmıştı. Daha önce herhangi bir diüretik, allopurinol veya kolşisin kullanmamıştı. Ailenin tek çocuğu olan hastanın babası 26 yaşındayken tanı konmamış bir romatizmal hastalıktan, amcası ise 52 yaşında kronik böbrek yetmezliğinden (KBY)

ölmüştü. Babaannesinin ilk evliliğinden olan yedi çocuğunun iki tanesi (hastanın üvey amcaları) hemodializ programındaydı ve bir diğeri KBY sonucu ölmüştü.

Hastanın fizik muayenesinde arteriyel kan basıncı 120/70 mmHg olup genel sistemik muayenesi normal sınırlardaydı. Abdomende yaygın strialar izleniyordu ve sağ aksiller bölgede 5X6 cm'lik, sol aksiller bölgede 2X3 cm'lik yumuşak doku şişliği mevcuttu. Bilateral birinci metatarsofalangial eklemlerde lokal ısı artışı, hiperemi ve tofus formasyonu mevcuttu, sağ tofus kendiliğinden drene olmuştu ve beyaz tebeşirimsi bir akıntı mevcuttu. Ayak bilekleri, el bilekleri ve sağ dirsek ekleminde hareketle hassasiyet saptandı. Sağ diz fleksiyonu 100° idi ve 20°'lik ekstansiyon kısıtlılığı saptandı. Steinbrocker fonksiyonel evrelendirmesine göre olgu evre IV'te yer almaktaydı.

Yapılan laboratuvar incelemesinde: hematokrit %27.3, beyaz küre 11.6 10³/uL, eritrosit sedimentasyon hızı 78 mm/saat, BUN 30 mg/dl (8-25), serum kreatinin 1.8 mg/dl, ürik asit 14.1 mg/dl (2.5-7) idi. 24 saatlik idrarda ürik asit atılımı 290 mg/gün (normal 800 mg'ın üzeri) idi ve fraksiyonel ürik asit ekskresyonu %5.67 şeklinde düşük olarak bulundu. [Fraksiyonel ürik asit ekskresyonu: Ürik asit klirens/ kreatinin klirens X100, premenapozal kadınlarda ortalama %12.2 olarak bildirilmiştir, %7'nin altındaki değerler atılım azlığını gösterir (5)]. Serum trigliserid (TG) 291 mg/dl (35-165), total lipid 1281 mg/dl (350-750), HDL kolesterol 49 mg/dl (35-65), LDL kolesterol 61 mg/dl (80-150) idi. Karaciğer fonksiyon testleri, serum kalsiyum, fosfor ve alka-len fosfataz değerleri normal sınırlardaydı. Kreatinin klirensi 37 ml/dak idi. Sağ tofustan drene olan eksudada polarize ışık mikroskobu altında ürik asit kristalleri izlendi ve kültürde üreme saptanmadı. Batın ultrasonografi (USG) ve intravenöz pyelografide ürolitiazis saptanmadı. Renal Doppler USG'de; her iki böbrekte intrarenal arterlerde normal form ve hızda akım saptandı ve renal venöz yapılar doğal olarak değerlendirildi. Aksiller bölgede tanımlanan şişlikler USG'de yağ dokusu ekojenite

sinde izlenmiş olup lipomatozis ile uyumlu olarak tanımlanmıştır.

Hastada azalmış atılım tipi gut oluşturan herediter familial hiperürisemik nefropati düşünüldü ve 14 ile 17 yaşındaki sağlıklı iki çocuğu hastaneye davet edilerek incelemeler yapıldı. Çocukların renal fonksiyonları ile serum ve idrar ürik asit seviyeleri normal sınırlardaydı.

Akut artrite yönelik başlanan 100 mg/gün dozunda indometazin tedavisine iki gün içinde çok iyi yanıt veren hastanın tedavisine daha sonra 150 mg/gün allopurinol eklendi ve purinden kısıtlı, düşük kalorili diyet önerildi. Bu tedavi ile on gün içinde ürik asit seviyesi 7.8 mg/dl'ye inen hastanın allopurinol dozu 300 mg/gün'e arttırıldı. Doz arttırımını takiben şiddetli makülopapüler döküntülerin ortaya çıkması üzerine allopurinol tamamen kesildi ve hasta desensitizasyon amacı ile hospitalize edildi. 25 mg ile başlayan günlük allopurinol dozu herhangi bir allerjik reaksiyon gözlenmeden 10 günde tedrici olarak 300 mg/güne çıkıldı. Desensitizasyon sonrasında 300 mg/gün allopurinol ve 0.5 mg koruyucu kolşisin tedavisi ile dört ay içinde ürik asit seviyesi 5.7 mg/dl'ye inen hastanın bu tedavisi sürdürülürken oral aftöz lezyonları saptandı. Şüpheli bir genital ülser öyküsü de olan hastaya bu dönemde uygulanan Paterji testi negatifti. HLA B27'si pozitif olarak saptanan olgunun oftalmolojik muayenesi normal sınırlardaydı. Oral aftöz lezyonlar allopurinol dozunun 150 mg'a indirilmesiyle kayboldu. Bu dönemde hiperlipidemisine yönelik olarak fenofibrat 250 mg/gün ve gemfibrozil 600 mg/gün başlandı. Yaklaşık 9 ay kadar kolşisin ve allopurinol tedavisi ile yeni atak görülmemesi üzerine kolşisin kesilerek sadece allopurinol ile tedaviye devam edildi.

Hastanın yakınmalarının ilk başladığı döneme ait grafide metatarsofalangial eklem normal izlenirken (Resim 1), 8 yıl sonra polikliniğimize başvuru yaptığı dönemde, yumuşak dokuda tofus ve bilateral birinci metatarsofalangial eklemlerde lizis izlenmekteydi (Resim 2). Tedavinin ikinci yılında çekilen grafilerde ise tofus tamamen resorbe olmuştu (Resim 3).

Hastanın süregelen izleminde, serum lipid seviyeleri diyet ve antihiperlipidemik tedavi ile normal sınırlarda seyretmektedir. Renal fonksiyonlarında ve kan basıncında kötüleşme olmamıştır, döküntü veya oral ülserleri tekrarlamamıştır. Yeni artrit atakları gözlenmemiş olup fonksiyonel durumu Steinbrocker evre II'ye inmiştir.



Resim 1. Hastanın yakınmalarının ilk başladığı döneme ait grafidir (1990).



Resim 2. Hastanın polikliniğimize ilk başvuru yaptığı döneme ait grafidir (1998).



Resim 3. Tedavinin ikinci yılında tofusün rezorbe olduğunu gösteren grafidir (2001).

TARTIŞMA

Gut hastalığında hiperürisemi, ya ürik asitin aşırı yapımına veya atılımının az olmasına bağlıdır. Ürik asitin aşırı yapımına sebep olan dört spesifik enzim defekti vardır. Bunlardan hipoksantin guanidin fosforibozil transferaz eksikliğinde klinik belirtiler daha çok hastalığa yakalanan erkeklerde görülür. Fosforibozilpirofosfat sentetazın aşırı aktivitesi olan ailelerde ise tofus formasyonu gözlenmemiştir. Glukoz 6 fosfataz eksikliği ve fruktoz 1 fosfat aldolaz eksikliği ise ürik asitin aşırı yapımına neden olmalarının yanı sıra ek metabolik ve biyokimyasal değişikliklerle birlikte (1). Olgumuzun kadın olması ve gutla ilişkili semptomlar haricinde ek bir sistemik bulgusu olmamasının yanısıra serum ürik asit seviyeleri çok yüksekken bile idrarda ürik asit atılımının az olması bizi bu tanılardan uzaklaştırmıştır.

Menapoz öncesi gut geliştiren kadınların büyük çoğunluğunda hipertansiyon ile birlikte renal yetmezlik vardır ve diüretik kullanım öyküsü yoktur. Premenapozal dönemdeki olguların otozomal geçişli familial hiperürisemi nefropati veya daha da nadir gözlenen purin metabolizmasında X'e bağlı olmayan bozukluklar açısından araştırılmaları gerektiği önerilmektedir (2). Herediter nefropatide artmış serum urat konsantrasyonları ve gut, ürik asit eksikresyonundaki bozulmaya bağlıdır (5,6).

Ailesel juvenil hiperürisemik nefropati azalmış atılım tipi hiperürisemiyle beraber, gut ve kronik böbrek yetmezliği ile karakterize bir

bozukluktur. Son yıllarda gen lokalizasyonu ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bu hastalıkta hiperürisemi ve gut genelde adolesan dönem sonrasında gözlenir ve renal fonksiyonlar tedrici olarak bozulur (7). Olgumuzda renal fonksiyonlarda orta dereceli bir bozulma mevcut olup aile öyküsünün de pozitif olması bizi bu tanıya daha yaklaştırmıştır ve bu açıdan çocukları aralıklı kontrollerle izlenmektedir.

Olguda izlem sırasında meydana gelen oral aftöz lezyonlar Behçet Hastalığı yönünden araştırılırken, HLA-B27 pozitifliği saptanmıştır. Literatürde ankilozan spondilitle birlikte atipik gut olan bir olguda HLA-B27 mevcudiyeti bildirilmiş (8) olsa da, gut hastalarında yapılan genetik çalışmalarda HLA-B27 den ziyade klinik açıdan önemi açıklanamamış bir HLA-B14 ilişkisi öne sürülmüştür (9-11). Olgumuzda spondiloartropati ile ilgili klinik ve radyolojik bulgular olmaması üzerine bu birlikteliğin rastlantısal olduğu düşünülmüştür.

Gut hastalarının %25-50'sinde hipertansiyon vardır. Serum ürat konsantrasyonu periferik ve renal vasküler dirençle direkt bağlantılı olduğu için, hipertansiyon ve hiperürisemi arasındaki ilişki azalan renal kan akımına bağlı olabilir (2). Olgumuzun renal kan akım hızları normal olarak saptanmış ve izlemi sırasında kan basıncı normal sınırlarda seyretmiştir. Sunulan olguda da izlendiği gibi gut hastalarının %80'inde serum TG'leri artmıştır. Serum trigliserid konsantrasyonlarının fraksiyonel ürat ekskresyonu ile zıt korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Olgumuzda da fraksiyonel ürat ekskresyonu düşük ve TG seviyeleri yüksek-

tir. Hipertrigliseridemik- hiperürisemik hastalarda düşük kalorili diyet ile serum trigliserid seviyeleri azalmakta ve üratın renal ekskresyonunda artma ile ürisemi azalmaktadır. Benzer etki normolipidemik ve hiperürisemik hastalarda gözlenmemektedir (12,13).

Gut tedavisinde allopurinolün genelde kullanılan dozu 300 mg/gündür ve yan etkileri %5-20 arasında gözlenir (14). En sık rastlanan lezyon makülopapüler eritem şeklinde döküntüdür, ancak ekfoliyatif dermatit ve toksik epidermal nekroliz vakaları da bildirilmiştir. Pruritik ve eritemli döküntü, ilaç kullanımını engeller ve düşük dozlarla desensitizasyon gerekebilir (15,16). Bu olguda da meydana gelen döküntü ilaç kullanımını engelleyecek düzeydeydi ve uygun bir desensitizasyon sonrasında 300 mg/gün allopurinol ile tedavi sürdürüldü. Ancak dört ay sonrasında meydana gelen oral aftöz lezyonları açıklayacak ek bir patoloji bulunmaması üzerine allopurinol 150 mg/gün dozuna indirildi. Bu dozda yeni bir reaksiyon gözlenmeden hastanın halen tedavisi sürmektedir.

Premenapozal dönemdeki kadınlarda gut hastalığının çok nadir olması nedeniyle genç yaşta yakınmaları başlayan bu olguda tanı oldukça gecikmiş ve tedavi edilebilecek bir hastalık olmasına rağmen hastanın fonksiyonları kısıtlanmıştır. Benzer şekilde Gündüz ve arkadaşlarının sunduğu 23 yaşında bir erkek olguda da gut tanısı ilk atağın başlamasından 8 yıl sonra konabilmiştir (17). Bu hastalarda, yeni kristal oluşumunun engellenebilmesi ve renal fonksiyonların korunabilmesi için erken tanı ile üriseminin düzenli olarak kontrolü hayat kurtarıcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Süldür N. Kristal artropatileri. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ankara: Güneş Kitabevi, 2000 1630-1653.
2. Edwards NL. Gout. Clinical and laboratory features. In: Klippel JH, Weyand CM, Wortmann RL. Primer on the Rheumatic Diseases. Georgia: Arthritis Foundation, 1997: 234-239.
3. Puig JG, Michan AD, Jimenez MI et al. Female gout. Clinical spectrum and uric acid metabolism. Arch Intern Med 1991; 151: 726-732.
4. Puig JG, Mateos FA, Miranda ME, et al. Purine metabolism in women with primary gout. Am J Med 1994; 97: 332-338.
5. Umpierrez A, Cuesta-Herranz J, De Las Heras M, et al. Successful desensitization of a fixed drug eruption caused by allopurinol. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 286-287.
6. Puig JG, Miranda ME, Mateos FA, et al. Hereditary nephropathy associated with hyperuricemia and gout. Arch Intern Med 1993 153: 357-365.

7. Kamatani N, Moritani M, Yamanaka H, et al. Localization of a gene for familial juvenile hyperuricemic nephropathy causing underexcretion type gout to 16p12 by genome-wide linkage analysis of a large family. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 925-929.
8. Prohaska E, Moritz E. Combination of ankylosing spondylitis with dermatomyositis and atypical gout (abstr). *Z Rheumatol* 1983; 42 (1): 44-6.
9. Cassim B, Mody GM, Deenadayalu VK, et al. Gout in black South Africans: a clinical and genetic study. *Ann Rheum Dis* 1994; 53 (11): 759-62.
10. Mitzszova M, Judak A, Poor G, et al. Clinical and family studies in Hungarian patients with gout. *Rheumatol Int* 1992; 12 (5): 165-8.
11. Sotnik D, Bielska K. HLA antigens in gouty patients (abstr). *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1978; 26 (1-6): 213-5.
12. Quaratio CP, Rucci C, Giacomello A. Relation between fractional urate excretion and serum triglyceride concentrations. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 934.
13. Tinahones FJ, Perez Lindon G, C-Soriguer FJ, et al. Dietary alterations in plasma very low density lipoprotein levels modify renal excretion of urates in hyperuricemic- hypertriglyceridemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1188-91.
14. Pascual E. Management of crystal arthritis. *Rheumatology* 1999; 38: 86-89.
15. Fam AG, Lewtas J, Stein J, et al. Desensitization to allopurinol in patients with gout and cutaneous reactions. *Am J Med* 1992; 93: 299-302.
16. Gillott TJ, Whallett A, Zaphiropoulos G. Oral desensitization in patients with chronic tophaceous gout and allopurinol hypersensitivity. *Rheumatology* 1999; 38: 85-86.
17. Gündüz HO, Yılmaz L, Bodur H, et al. Olgu sunumu: Erken başlangıçlı kronik tofuslü gut. *Romatizma*, 2001, 16(2): 102-106.