

NÖROPATİK ARTROPATİ

22. BÖLÜM

Fatma TUNCER¹
Neslihan GÖKÇEN²

Giriş

Nöropatik artropati (NA) başta diyabetes mellitus (DM) olmak üzere birçok hastalık sonrasında gelişen nosiseptif ve proprioseptif duyu kaybına bağlı hızlı ilerleyen kemik ve eklem yıkımı ile karakterize bir tablodur. NA, ilk olarak 1831 yılında J. K. Mitchell tarafından spinal kord lezyonu sonrasında ayak-ayak bileği artropatisi olarak tanımlanmıştır. Ancak nöropatik artropatinin en net tanımı, 1881 yılında Fransız nörolog Jean Martin tarafından tabes dorsalis'e bağlı lokomotor ataksisi olan ve uzun yürüyüşler sonrasında şiddetli osteoartritik değişiklikler gelişen bir askerin sunumu aracılığı ile yapılmıştır (1). Ayak-ayak bileği NA'sı ile DM arasındaki ilişki, 1936'da William Riely Jordan tarafından DM ve periferik nöropatisi olan hastada ayakta atipik ağrısız osteomiyelitin tanımlanması ile kurulmuştur. Tabes dorsalis'e eşlik eden NA'ya benzemesine rağmen serolojik testlerin negatif olması bu tabloda altta yatan nedenin DM olabileceğini düşündürmüştü ve Jordan tarafından "nörolojik trofik nitelikteki diyabetik bir süreç" olarak yorumlanmıştır (2).

DM dünyada nöropatik artropatinin en yaygın nedeni olarak kabul edilir. Bununla birlikte duysal veya otonom nöropatiye neden olan herhangi bir durum nöropatik artropatiye yol açabilir.

Bu durumlar; tabes dorsalis, lepra, siringomyeli, multipl skleroz, meningomyelosel, amiloidoz, ağrıya konjenital duyarsızlık, spinal kord tümörleri, spinal kord travmaları, spinal anestezi veya menenjitte sonra araknoidit, tekrarlayan intra-artiküler kortikosteroid enjeksiyonları, familial nöropatiler, Charcot Marie Tooth Hastalığı, nörofibromatozis, spina bifida, pernisiyöz anemi ve alkolizmdir (3).

Epidemiyoloji

NA'nın erken aşamada tanınması oldukça zordur. Vakaların %30'unda tespit edilebilir bir nörolojik bozukluk yoktur. Bu zorluk nedeni ile, teşhis edilememiş ya da yanlış tanı konulmuş vakalar bulunabilmektedir. Bu durum, gerçek tanı oranlarının düşük olmasına sebep olmaktadır (4).

NA, genel diyabetik popülasyonda nadirdir. Bununla birlikte insidansının kesin olarak belirlenmesi zordur; çünkü bildirilen seriler genellikle daha ciddi diyabet vakalarını takip eden büyük merkezlerden gelmektedir. DM'li hastalarda prevalansı %0,3-7,5 arasında değişmektedir. Kadın erkek oranı eşittir. Çoğunlukla tek taraflı olmakla birlikte, birkaç seride %6-40 oranında bilateral tutulum olduğu bildirilmiştir. Olguların yaklaşık %20'sinde tutulmamış ekstremitelerde de birkaç yıl

lı olduğu saptanmıştır. Bir çalışmada, akut NA'sı olan 6 DM hastasına pamidronat infüzyonu verilmiş ve belirgin iyileşme gözlenmiş olup üç hastada bir yıldan fazla remisyon rapor edilmiştir (30). Randomize, kontrollü, çift kör bir çalışmada, NA'lı 39 hastaya randomizasyon ile pamidronat (90 mg'lık intravenöz infüzyon) ve plasebo tedavisi verilmiş, 12 aylık takiplerde pamidronat alan hastalarda semptomatik iyileşmenin ve kemik döngüsü belirteçlerinde düzelmenin daha fazla olduğu gözlenmiştir (42). Zolendronik asitin etkisini araştıran randomize kontrollü çalışmada, üç ay boyunca ayda 4 mg Zolendronik asitin etkisi gösterilememiştir (43). Yirmi hastanın alındığı bir başka çalışmada ise randomizasyon ile bir gruba alendronat (haftada bir kez 70 mg) bir gruba ise plasebo verilmiş, 6 ay sonra bisfosfonat grubunda ağrı ve idrarda tip I kollajen C-terminal telopeptid düzeyinde azalma ve ayakta kemik mineralizasyonunda artışlar izlenmiştir (44).

Kalsitonin akut NA'da da denenmiştir, ancak klinik fayda açısından halen kanıta ihtiyaç vardır. 32 hastayı içeren randomize kontrollü bir çalışmada, tedavi edilen grupta kollajen ve kemik alkalın fosfatazın karboksil (COOH)-terminal telopeptidinin üriner atılımında anlamlı bir azalma saptanmış, bu sonuç da kontrollere kıyasla kemik döngüsünde azalma olduğunu düşündürmüştür. Kalsitonin, sınırlı sayıda hastada değerlendirilmiş ve böbrek yetmezliği nedeniyle bifosfonatların kontrendike olduğu hastalarda yararlı olabileceği bildirilmiştir (45).

Ayrıca, kortikosteroidler, TNF- α antagonistleri (infliksimab, etanersept) ve RANKL antagonistleri (denosumab) gibi ilaçların kullanımı da önerilmiştir; ancak, bu tedavilerin etkinliğini kanıtlayacak randomize kontrollü, longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır. Şu anda araştırılmakta olan bir başka terapi de düşük yoğunluklu ultrason ve direkt akım elektrikli kemik uyarıcılarıdır. Darbeli düşük yoğunluklu ultrasonun mikromekanik kuvveti kırık bölgesine ilettiği ve kemik oluşumunu desteklediği gösterilmiştir. Çalışmalar iyileşmede bir hızlanma ve kallus bölgesindeki güçte bir artış ol-

duğunu göstermiştir. Ancak bu tedavilerin rutin kullanımını önerecek yeterli kanıt düzeyi bulunmamaktadır (46).

SONUÇ

NA, ilgili eklemde bozulmuş nosiseptif ve proprioseptif duyu kusuru sonucunda genellikle tek eklemde ortaya çıkan kronik dejeneratif artropatidir. Tanıda, öykü ve fizik muayenenin yanı sıra görüntülemeler de yardımcı olmaktadır. Fizik muayene ve görüntülemelerde saptanan bulgular ile hastanın şikayeti arasındaki uyumsuzluk, NA açısından önemli bir özelliktir. Etiyolojide; başta diyabetes mellitus olmak üzere tabes dorsalis ve lepra yer almaktadır. Patogenezinde ise; nörovasküler teori, nörotravmatik teori ve lokal travma sonucu ortaya çıkan artmış inflamatuvar yanıtlar yer almaktadır. NA, romatolojik hastalıklar ile karışabilmektedir. Tek eklem tutulumu ve inflamasyon nedeni ile monoartritler ayırıcı tanısında mutlaka akılda tutulmalıdır

KAYNAKÇA

1. Hoché G, Sanders L J. On some arthropathies apparently related to a lesion of the brain or spinal cord. by Dr. J-M Charcot, January 1868. J Hist Neurosci 1992 Jan;1(1):75-87.
2. Jordan WR. Neuritic manifestations in diabetes mellitus. Arch Intern Med 1936; 57: 307– 366.
3. Alpert SW, Koval KJ, Zuckerman JD. Neuropathic arthropathy: review of current knowledge. J Am Acad Orthop Surg. 1996;4:100–108.
4. Gray RG, Gottlieb NL. Rheumatic disorders associated with diabetes mellitus: literatüre review. Semin Arthritis Rheum 1976;6:19-34.
5. Fabrin J, Larsen K, Holstein PE. Long-term follow-up in diabetic Charcot feet with spontaneous onset. Diabetes Care 2000; 23:796.
6. Piazza RM, Bassett SG, Bunnell PW. Neuropathic spinal arthropathy in congenital insensitivity to pain. Clin Orthop Rel Res 1988;236:175-179.
7. Jeffcoate WJ, Game F, Cavanagh PR. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. Lancet 2005; 366:2058.
8. Ndip A, Williams A, Jude EB, et al. The RANKL/RANK/OPG signaling pathway mediates medial arterial calcification in diabetic Charcot neuroarthropathy. Diabetes. 2011;60(8):2187–2196.

9. Pinzur MS et al: treatment of eichenholtz stage I charcot foot arthropathy with a weight bearing total contact cast. *Foot ankle int* 27, 2006.
10. Wukich DK, Sung W. Charcot arthropathy of the foot and ankle: modern concepts and management review. *J Diabetes Complications* 2009; 23:409.
11. Russell JM, Peterson JJ, Bancroft LW. MR Imaging of the diabetic foot. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2008; 16: 59-70.
12. Tsapogas P. (2019) Anatomic risk factors for diabetic foot ulceration. Ioanna Eleftheriadou, Alexandros Kokkinos, Stavros Liatis, Konstantinos Makrilakis, Nicholas Tentolouris, Anastasios Tentolouris, Panagiotis Tsapogas (Eds). *Atlas of the diabetic foot*. (3rd Ed., pp. 23-49) Hoboken, NJ, USA: Wiley-Blackwell.
13. Rajbhandari SM, Jenkins RC, Davies C, et al. Charcot neuroarthropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002; 45:1085.
14. Al-Shatoury H. A., Wagner F. C. Syringomyelia. In: Luzzio C. C., editor. *eMedicine. Medscape*; 2004.
15. Bunck A. C., Kroeger J. R., Juettner A., et al. Magnetic resonance 4D flow analysis of cerebrospinal fluid dynamics in Chiari I malformation with and without syringomyelia. *European Radiology*. 2012;22(9):1860–1870.
16. Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. *JAMA*. 2003;290:1510–1514.
17. Viens NA., Watters TS, Vinson EN. Case Report: Neuropathic Arthropathy of the Hip as a Sequela of Undiagnosed Tertiary Syphilis. *Clin Orthop Relat Res*. 2010 Nov; 468(11): 3126–3131.
18. Fadoua Allali, Rachid Rahmouni, Najia Hajjaj-Hasouni. Tabetic Arthropathy. A Report of 43 Cases. *Clin Rheumatol*. 2006 Nov;25(6):858-60.
19. Rostom S., Bahiri R., Mahfoud-Filali S., et al. Neurogenic osteoarthropathy in leprosy. *Clin Rheumatol*. 2007 Dec;26(12):2153-2155.
20. Yens DA, Asters DJ, Teitel A.J. Subcutaneous nodules and joint deformity in leprosy: case report and review. *Clin Rheumatol*. 2003 Jun;9(3):181-6.
21. Kaynak G, Birsol O, Güven MF, et al. An overview of the Charcot foot pathophysiology. *Diabet Foot Ankle* 2013;4.
22. Molines L, Darmon P, Raccach D. Charcot's foot: newest findings on its pathophysiology, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab* 2010;36(4):251–5.
23. Mabileau G, Petrova NL, Edmonds ME, et al. Increased osteoclastic activity in acute Charcot's osteoarthropathy: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand. *Diabetologia* 2008; 51:1035.
24. Yontar NS, Ogut T. Charcot neuroarthropathy. *TO-TBİD Dergisi* 2015; 14:413–420
25. Sinha S, Munichoodappa CS, Kozak GP. Neuro-arthropathy (Charcot joints) in diabetes mellitus (clinical study of 101 cases). *Medicine (Baltimore)* 1972; 51:191.
26. Kassimos DG, Creamer P. 2019. Neuropathic Arthropathy. Marc C. Hochberg, Ellen M. Gravallese, Alan F. Silman, Josef S Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman. *Rheumatology*, 7th edition (pp. 1720-1725). Philadelphia: Elsevier.
27. Slowman-kovacs SD, Braunstein EM, Brandt KD. Rapidly progressive Charcot arthropathy following minor joint trauma in patients with diabetic neuropathy. *Arthritis Rheum* 1990; 33:412.
28. Makrilakis K. (2019) Charcot Foot. Ioanna Eleftheriadou, Alexandros Kokkinos, Stavros Liatis, Konstantinos Makrilakis, Nicholas Tentolouris, Anastasios Tentolouris, Panagiotis Tsapogas (Eds). *Atlas of the diabetic foot*. (3rd Ed., pp. 147-169) Hoboken, NJ, USA : Wiley-Blackwell.
29. Medscape (2020). Charcot Arthropathy Workup. (28.05.2020 tarihinde <https://emedicine.medscape.com/article/1234293-workup> adresinden ulaşılmıştır).
30. Brower AC, Allman RM. Pathogenesis of the neuropathic joint: neurotraumatic vs neurovascular. *Radiology* 1982; 139:349-354.
31. Womack J. Charcot Arthropathy Versus Osteomyelitis: Evaluation and Management. *Orthop Clin North Am* 2017; 48:241.
32. Donovan A, Schweitzer ME. Use of MR imaging in diagnosing diabetes-related pedal osteomyelitis. *Radiographics* 2010; 30: 723-36.
33. Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG, et al. The Charcot foot in diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:2123.
34. Barber DB, Janus RB, Wade WH. Neuroarthropathy: an overuse injury of the shoulder in quadriplegia. *J Spinal Cord Med* 1996;19:9-11.
35. UpToDate (2020). Diabetic neuropathic arthropathy. (28.05.2020 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/diabetic-neuropathic-arthropathy?search=charcot%20arthropathy&source=search_result&selectedTitle=1~43&usage_type=default&display_rank=1#H995223172 adresinden ulaşılmıştır).
36. Gouveri E, Papanas N. Charcot osteoarthropathy in diabetes: A brief review with an emphasis on clinical practice. *World J Diabetes* 2011;2(5):59–65.
37. Wang Y, Zhou J, Yan F, et al. Comparison of Arthrodesis with Total Contact Casting for Midfoot Ulcerations. *Med Sci Monit*. 2015 Jul 24;21:2141-8.

38. Schmidt BM, Holmes CM. Updates on Diabetic Foot and Charcot Osteopathic Arthropathy. *Curr Diab Rep* 2018; 18:74.
39. Renner N, Wirth SH, Osterhoff G, et al. Outcome after protected full weightbearing treatment in an orthopedic device in diabetic neuropathic arthropathy (Charcot arthropathy): a comparison of unilaterally and bilaterally affected patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2016; 17:504.
40. Wukich DK, Sadoskas D, Vaudreuil NJ, et al. Comparison of Diabetic Charcot Patients With and Without Foot Wounds. *Foot Ankle Int* 2017; 38:140.
41. Selby PL, Young MJ, Boulton AJ. Bisphosphonates: a new treatment for diabetic Charcot neuroarthropathy? *Diabet Med* 1994; 11:28.
42. Jude EB, Selby PL, Burgess J, et al. Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomised controlled trial. *Diabetologia* 2001; 44:2032.
43. Pakarinen TK, Laine HJ, Mäenpää H, et al. The effect of zoledronic acid on the clinical resolution of Charcot neuroarthropathy: a pilot randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2011; 34:1514.
44. Pitocco D, Ruotolo V, Caputo S, et al. Six-month treatment with alendronate in acute Charcot neuroarthropathy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2005; 28:1214.
45. Bem R, Jirkovská A, Fejfarová V, et al. Intranasal calcitonin in the treatment of acute Charcot neuroosteoarthropathy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29:1392.
46. Strauss E, Gonya G. Adjunct Low Intensity Ultrasound in Charcot Neuroarthropathy. *Clin Orthop Relat Res.* 1998 Apr;(349):132-8.