

Alkaptonuria Bîr Olgu

A CASE OF ALKAPTONURIA

Öznur DÜZOVALI*, Özlem ÇORUMLU**, Gürol YENDUR***, Gülten İNAN*

* Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Başasist.,

** Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Asist.,

*** Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Şef Yard.,

**** Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Şef, İZMİR

Özet

Alkaptonüri, otozomal resesif kalıtılan, homogentisik asit oksidaz enzim eksikliğine bağlı, vücutta aşırı homogentisik asit birikimiyle seyreden tirozin metabolizma bozukluğudur. Çocukluk çağında hastalığın tek belirtisi bekleyen idrarda kahverengi-siyah renk alması olduğu için olgular okronozis ve artrit bulgularıyla erişkin çağda tanı alabilmektedir. Bu makalede alkaptonüri tanısı alan iki yaşındaki erkek hasta, idrarda renk değişikliğine yol açan metabolik bozuklukların ayırıcı tanısı açısından sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alkaptonüri, Homogentisik asit, Siyah idrar, Okronozis

T Klin Pediatri 1999, 8:223-225

Çocukluk çağında safra pigmentleri, miyoglobbin, eritrositler ya da hemoglobin, porfirinler, üratlar homogentisik asit, fenolfitalein, melanin idrarda renk değişikliğine yol açabilmektedirler (1, 2). Bu nedenle bazı metabolik hastalıkların erken tanısında sadece bekletilen idrarda renk değişikliği saptanması yol gösterici olabilmektedir. İdrarda kahverengi-siyah renk değişikliği saptanan olgularda ayırıcı tanıda alkaptonüri, tirozinoz, methemoglobinemi, bazı zehirlenmeler (fenol, krezol, fenilhidrozin) ve melanotik sarkomaların düşünülmesi gerekmektedir (1, 2).

Alkaptonüri; homogentisik asit oksidaz enzim eksikliği sonucu vücutta aşırı homogentisik asit birikimiyle karakterize, otozomal resesif kalıtılan, etkin tedavisi olmayan tirozin metabolizma bozuk-

Geliş Tarihi: 08.10.1998

Yazışma Adresi: Dr.Öznur DÜZOVALI
1875 Sokak, 9/1,1/2
15600 Karşıyaka, İZMİR

T Klin J Pediatr 1999, 8

Summary

Alcaptonuria is a rare, hereditary and metabolic disease. This disorder of tyrosine metabolism is characterized by an accumulation of homogentisic acid in the body and the excretion of the oxidation products in the urine. Since the only sign of the disorder in childhood is a darkening of the urine to almost a black color on standing, it may be diagnosed as late as in adulthood with clinical manifestations such as ochronosis and arthritis. In this paper, a two-years-old male is reported considering the differential diagnosis of darkening of the urine.

Key Words: Alcaptonuria, Homogentisic acid, Darkening of the urine, Ochronosis

T Klin J Pediatr 1999, 8:223-225

luğudur. İlk kez 1861 yılında Bocdeker tarafından tanımlanmıştır. Albrecht (1902) ve Osler (1904) alkaptonüri ile okronozis arasındaki ilişkiye dikkat çekmişler, Garrod hastalığının otozomal resesif kalıtıldığını ve karaciğer ve böbreklerde ekspres edilen spesifik enzim eksikliğine bağlı olduğunu açıklamıştır (1,3). Daha sonra yapılan çalışmalarda alkaptonüri geninin 3. kromozomun uzun kolunda yer aldığı gösterilmiştir (1).

Enzim defektinin doğumdan itibaren var olmasına ve idrarla büyük miktarlarda homogentisik asit ve oksidatif ürünlerinin atılmasına karşın, erişkin döneme dek benign bir bozukluk olarak seyretmektedir. Homogentisik asitin renal klirensi kan akım hızına eşittir ve olguların plazma homogentisik asit düzeyi çok düşüktür. Çocukluk çağında idrarın açık havada bekletilmesiyle siyah rengin oluşması karakteristiktir (1,3-6). İdrarda oluşan siyah renk değişikliği homogentisik asitin oksidasyonu ve polimerizasyonuna bağlıdır ve alkali pH'da artmaktadır (2).

223

Yaşamın ilk yılında bebeğin bezlerinin kahverengi-siyah renkte boyandığı görülmektedir (1,3-6). Ancak yaşamın üçüncü-dördüncü on yılında homogentisik asitin siyah polimerinin kıkırdak ve diğer mezenkimal dokularda birikmesiyle alkaptonürik okronozis olarak tanımlanan; sklerada siyah noktalar şeklinde, konjonktiva, kornea, burun ve kulak kıkırdaklarında diffüz siyahlaşma ile seyreden tablo gelişmektedir. Alkaptonürlü hastalarda yaşam kalitesini bozan en önemli sorun ileri yaşlarda omurga, kalça, diz, omuzlar gibi büyük eklem kıkırdaklarında ciddi dejenerasyon gelişmesiyle ortaya çıkan artrit (1,3).

Olgu; çocukluk çağına nadir görülen bir hastalık olması, bekleyen idrarın kahverengi-siyah renk almasının ayırıcı tanısında düşünülmesi gerektiği ve daha sonra gelişecek komplikasyonların öngörülmesine dikkat çekilmek amacıyla sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Normal bir gebelik sonrasında 3350g ağırlığında doğan iki yaşındaki erkek hasta doğumundan beri bezlerinin boyanması ve bekleyen idrarında kahverengileşme yakımlarıyla başvurdu. Sağlıklı anne baba arasında birinci dereceden akrabalık vardı. Fizik incelemesinde ağırlık, boy, ve baş çevresi ölçümleri normal sınırlarda (50 per.), nabız 124/dak, KB 100/70 mmHg, solunum sayısı 28/dak idi. Tüm sistem incelemeleri normal bulundu. Laboratuvar incelemelerinde Hb 11g/dL, Ht %33, KKH 4.290.000/uL, BKH 14.000/uL, trombosit 433.000/uL, ESR 27 mm/saat, Na⁺ 142 mEq/L, K⁺ 5 mEq/L, Cl⁻ 100 mEq/L, serum kreatinin 0.6 mg/dL, üre 13 mg/dL, AST 20Ü/L, ALT 18 Ü/L bulundu, idrar bakısında, renk sarı, pH 6, dansite 1030, protein, glukoz ve aseton negatif, ürobilinojen ve idrar iyonları ve sediment bulguları normal olup, FeCl₃ testi (+), Fehling testi (+), glikoz oksidaz yöntemiyle glukoz (-) bulundu. İdrarın bir süre bekletilmesiyle renginin koyulaşmaya başladığı, alkali eklenmesiyle bu koyulaşmanın hızlandığı görüldü. Akciğer grafisi ve boş batin grafisi normaldi.

Öyküde herhangi bir ajanla karşılaşma tanımlanmaması, yakınmanın doğumdan itibaren bulunması, fizik inceleme bulgularının normal olması, idrarda glukoz dışı indirgen maddenin pozitif bulunması dışında laboratuvar incelemelerinin normal

bulunması nedeniyle idrarda kahverengi-siyah renk değişimine yol açan methemoglobinemi, bazı zehirli maddeler (fenol, krezol, fenilhidrozin), melanotik sarkomalar ve tirozinoz ayırıcı tanısı yapılarak alkaptonüri tanısı düşünüldü. Homogentisik asitin gösterilebilmesi için kağıt kromatografisi yaptırılmadı.

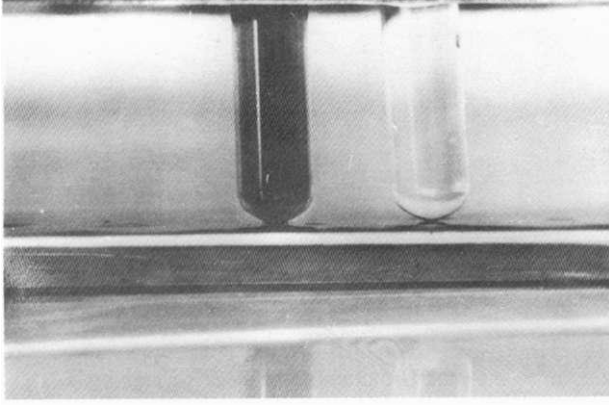
Hastamız ileri yaşlarda ortaya çıkabilecek komplikasyonlar açısından bilgilendirilerek, diyetle askorbik asit içeren besinlerin arttırılması ve fenilalanin ve tirozin kısıtlamasına yönelik önerilerle izleme alındı.

Tartışma

Çocukluk çağına bekleyen idrarda özellikle alkali pH'da kahverengi-siyah renk değişikliği görülmesi, alkaptonürinin ilk dikkat çeken bulgusu olabilmektedir. Bir yaşından küçük çocuklarda homogentisik asidin bazı aminoasitlerle konjugasyonu sonucu çocuğun bezleri kırmızı renkte boyanabilmektedir (4-6). Erken çocukluk döneminde kulak serumeni, bazı olgularda aşırı terlemeye bağlı olarak giysiler ve aksiller deri de siyah renkte boyanabilmektedir (1,3). Hastamızın yakınması da yenidoğan döneminden başlayarak bezlerinin kahverengi-siyah renkte boyanmasıydı.

Alkaptonürik okronozis ve artrit kıkırdak ve bağ dokusunda pigment birikimiyle ileri yaşlarda ortaya çıkan tablolardır. Osteoartrit ve dejenerasyon lizil hidroksilaz enziminin homogentisik asit tarafından inhibisyonu sonucu gelişmektedir. Okronozis'te sklerada siyah noktalar, kornea, konjonktiva ve kulak kıkırdağında diffüz siyahımsı pigmentasyon saptanmaktadır (1,3,7,8). Okronotik spondilit gelişmesiyle eklem aralıkları daralmakta, füzyon gelişmekte, sonuçta sırtta sertlik ve hareket kısıtlılığı, %10-15 olguda nükleus pulposus herniasyonu görülmektedir. Spondilit lumbal vertebralardan başlayarak, dorsal ve servikal vertebralara ilerlemekte ancak sakroiliak eklemleri tutmamaktadır. Klinikte romatoid artrite benzer akut eklem inflamasyonları görülebilmekte ve erkeklerde daha ağır seyretmektedir (1,3,9).

Alkaptonürlü hastalarda postmortem incelemelerde pigment birikimi saptanan diğer dokular; larinks ve kosta kıkırdağında daha yoğun olmak üzere büyük ve orta çaplı arterler, arterioller, endokard, stenotik aort kapakları, akciğer, böbrek



Şekil 1. Hastanın bekletilen idrarında gelişen siyah-kahverengi renk değişikliği görülmektedir. İdrarda oluşan siyah renk değişikliği homogentisik asitin oksidasyonu ve polimerizasyonuna bağlıdır.

ve epidermdir. Mitral ve aortik valvülit, kalp kapaklarının kalsifikasyonu, miyokard infarktüsü gibi kardiyak tutulumun yüksek oranda görüldüğü bu pigment birikimi, hücre içinde ya da hücre dışında olabilmektedir (1,3,10). Hastalık seyrinde pigmentli renal taşlar ve prostat taşlarına bağlı prostatit gelişebileceği de bildirilmektedir (3). Hastamızın yaşı nedeniyle yukarıda belirtilen klinik bulgular saptanmamıştır.

Alkaptonüri tanısı hastamızdaki gibi erken yaşta koyulabileceği gibi 30-40 yaşlarında başka bir nedenle yapılan idrar incelemesi sırasında rastlantısal olarak ya da artrit gibi komplikasyonların araştırılması sırasında da koyulabilmektedir. Homogentisik asit glukoz oksidaz ile reaksiyon vermeyen güçlü bir indirgeyici maddedir. Fehling ya da Benedict ve Fe,Cl testi pozitif bulunmaktadır (4-6). İdrarda, 4-8 g/gün gibi yüksek dozlarda atılan homogentisik asit ölçümüyle tanı koyulabilmektedir (1). Olgumuzda idrarda kalıverengi-siyah renk değişimine yol açan methemoglobinemi, bazı zehirlenmeler (fenol, krezol, fenilhidrozin), melanotik sarkom ve tirozinoz gibi diğer nedenler öyküde herhangi bir ajanla karşılaşma tanımlanmaması, yakınmanın doğumdan bu yana bulunması, fizik inceleme bulgularının normal olması (siyanoz, motor ve mental gelişme geriliği, sarılık, hepatomegali

vb.), indirgen maddenin pozitif bulunması dışında laboratuvar incelemelerinin normal bulunması nedeniyle düşünülmemiştir (1,3).

Hastalığın etkin bir sağaltımı yoktur. Diyetle fenilalanin ve tirozinin kısıtlanması önerilmektedir. Askorbik asitin yüksek dozlarda uygulanmasıyla homogentisik asitin lizil hidroksilazı inhibe etmesi engellenerek, daha etkin olan benzo guinone asetik asite oksidasyonunun önlenebileceği belirtilmektedir (11). Ölüm sıklıkla akut miyokard infarktüsü gibi kardiyak nedenlerle, nadir olarak eklem ve böbreklerdeki okronozis komplikasyonlarma bağlı olarak görülmektedir (3). Hastamız ortaya çıkabilecek komplikasyonlar açısından bilgilendirilerek, diyet önerileriyle izleme alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Rezvani I, Rosenblatt DS. Metabolic Diseases. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Nelson WE eds. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders Com. 1996: 335.
2. İmren AH, Turan O. Klinik Tanıda Laboratuvar. İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım AŞ, 1985: 362.
3. La Du BN. Alcaptonuria. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS eds. The metabolic basis of inherited disease. New-York: Me Graw-Hill Com, 1978: 268.
4. Özalp İ, Ünal M, Say B. Alkaptonüri: Dört aylık bir bebeğin laboratuvar bulgularının takdimi. Çocuk Sağ Hast Derg 1973; 16:376.
5. Taneli B, Seçkin F, Karaaslan S, Yağcı Ö. Alkaptonürili üç aile. Çocuk Sağ Hast Derg 1973; 16: 413.
6. Tanzer F, Uzunsel S, Tuzluoğlu Ü. Alkaptonüri (Bir vaka nedeniyle). Cumhuriyet Üniv. Tıp Fak. Derg 1988; 10: 139-144.
7. Pau HW. Involvement of the tympanic membrane and ear ossicle system in ochronotic alkaptonuria. Laryngol Rhinol Otol 1984; 63 (10): 541-4.
8. Carlson DM, Helgeson MK, Hiatt JA. Ocular ochronosis from alkaptonuria. J Am Optom Assoc 1991; 62 (11): 845-6.
9. Justesen P, Anderson PE. Radiologic manifestations in alkaptonuria. Skeletal Radiol 1984; 11 (3): 204-8.
10. Ptacin M, Sebastian J, Bamrah VS. Ochrotonotic cardiovascular disease. Clin Cardiol 1985; 8 (8): 441-5.
11. Wolff JA, Barshop B, Nyhan WL. Effects of ascorbic acid in alkaptonuria: alterations in benzoquinone acetic acid and an ontogenic effect in infancy. PediatrRes 1989, 26(2): 140-4.