

Alkaptonüri

Alkaptonuria: Case Report

Fatma TUNÇEZ AKYÜREK,^a
Özlem BİLGİÇ,^a
Gülcan SAYLAM KURTIPEK,^b
İlknur ALBAYRAK GEZER,^c
Hilmi Cevdet ALTINYAZAR^a

^aDeri ve Zührevi Hastalıkları AD,
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^bDeri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği,
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^cFizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD,
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Konya

Geliş Tarihi/Received: 02.12.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 13.07.2015

*Bu çalışma, 5. Ulusal Dermatolojik
Cerrahi Günleri (4-7 Aralık 2014, İstanbul)'nde
poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Fatma TUNÇEZ AKYÜREK
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
dermafatma@yahoo.com.tr

ÖZET Alkaptonüri, fenilalanin ve tirozin metabolizmasında rol alan homogentisik asit oksidaz enzimindeki genetik eksiklik sonucu oluşan nadir bir metabolik bozukluktur. Homogentisik asit oksidaz enziminin yetmezliğine bağlı olarak gelişen mavi-siyah renk değişiklikleri okronozis gibi çeşitli dokularda aşırı birikimine bağlı olarak gelişen mavi-siyah renk değişiklikleri okronozis olarak adlandırılır. En önemli morbidite nedenleri, 4-6. dekadlarda görülen okronotik artropati ve kardiyovasküler tutulumdur. Kesin tedavisi yoktur ve tedavi seçenekleri genelde komplikasyonları önlemeye yöneliktir. Bu çalışmada, kulak sayvanı, tırnaklarda mavi renk değişikliği ile başvuran ve alkaptonüri tanısı alan 66 yaşındaki bir kadın olgu sunulmuştur. Alkaptonüri, progresif seyreden sistemik bir hastalıktır uygun klinik bulgular varlığında akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: Alkaptonüri; okronozis

ABSTRACT Alkaptonuria is a rare autosomal recessive condition arising as a result of a genetic deficiency of the enzyme homogentisic acid oxidase which has a role in the metabolism of tyrosine and phenylalanine. Blue-black discoloration which develops from excessive accumulation of homogentisic acid in various tissues such as connective tissue and cartilage due to deficiency of homogentisic acid oxidase enzyme, called ochronosis. The most important causes of morbidity are ochronotic arthropathy and cardiovascular involvement seen in fourth and sixth decades. There is no definitive treatment and treatment options generally are intended to prevent complications. Herein we report a 66-year-old woman diagnosed with alkaptonuria who presented with blue discoloration in auricle and nails. Alkaptonuria is a progressive systemic disease and it should be considered in the presence of appropriate clinical findings.

Key Words: Alkaptonuria; ochronosis

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2015;25(3):103-7

Alkaptonüri, homogentisik asit oksidaz (HGO) enzim eksikliğine bağlı olarak gelişen nadir bir otozomal resesif metabolik bozukluktur.^{1,2} İlk kez 1902 yılında Garrod tarafından konjenital metabolik bir hastalık olarak tanımlanmış ve enzim eksikliği ile ilişkisi 1958 yılında La Du ve arkadaşları tarafından saptanmıştır.³⁻⁵ Alkaptonürinin görülme sıklığı 1/250.000-1.000.000 bildirilmekle birlikte, Slovakya ve Dominik Cumhuriyeti'ndeki bazı etnik gruplarda çok daha yüksek değerlere (1/19.000) ulaşabilmektedir.^{1,6,7}

Alkaptonüri, progresif seyreden sistemik bir hastalıktır. Klinikte semptomların ortaya çıkışı:

- i) Doğumdan itibaren homogentisik asidüri,
- ii) 3-4. dekadlarda başlayan bağ dokusunda homogentisik asit (HGA) birikimine bağlı mavi-gri pigmentasyon (okronozis) ve
- iii) Sıklıkla 4. dekadda başlayan dejeneratif okronotik artropati ile karakterize kronolojik bir triad izlemektedir.^{2,6,8,9}

En önemli morbidite nedenleri, 4-6. dekadlarda görülen okronotik artropati ve kardiyovasküler tutulumdur.¹⁰

OLGU SUNUMU

Altmış altı yaşındaki kadın hasta, üç yıl önce el tırnaklarında başlayan ve son bir yıldırda kulaklarındaki mavimsi gri renk değişikliği ile kliniğimize başvurdu. Bu bölgelerdeki mavimsi gri renk değişikliği giderek artan hasta, idrar renginde koyulaşma ve terleme ile kıyafetlerde lekelenme tariflemeydi. Öz geçmişinde 32 yıl önce guatr operasyonu hikâyesi olan hastada hipertansiyon ve osteoporoz mevcuttu. Soy geçmişinde anne baba akrabalığı olmayan hastanın ayrıntılı sorgulamasında iki torununda da idrar renginde siyahlaşma olduğu öğrenildi. Hastanın sistemik sorgulaması ve genel fizik muayenesinde özellik yoktu. Dermato-



RESİM 1: Kulak sayvanında mavi-gri pigmentasyon.

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dermatoloji-dergisi/1300-0330/>)



RESİM 2: El tırnak proksimallerinde mavi-gri pigmentasyon.

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dermatoloji-dergisi/1300-0330/>)



RESİM 3: Sklerada kahverengi pigmentasyon (Osler bulgusu).

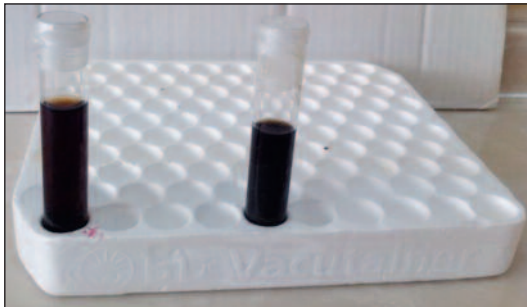
(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dermatoloji-dergisi/1300-0330/>)

lojik muayenesinde her iki kulak sayvanı ve el tırnaklarının proksimallerinde mavi-gri pigmentasyon, bilateral sklera laterallerinde kahverengi pigmentasyonu mevcuttu (Resim 1-3). Mukozalar, fleksural bölgeler ve diğer deri ekleri normaldi. Okronozise neden olan ilaç kullanım hikâyesi olmayan hasta tarafımızca önerilen deri biyopsisini kabul etmedi. Batın ultrasonografisi ve ekokardiyografisi normal sınırlarda olan hastanın yapılan laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı ve rutin biyokimya tetkikleri normal sınırlarda idi. İdrar tetkiklerinde ise, NaOH ve Benedict testleri pozitif (Resim 4). Gaz kromatografi-kütle spektrometresi (GC-MS) ile yapılan idrar organik asit analizinde HGA düzeyi 60 mmol/mol kreatinin (normal:0) olarak saptandı. Daha önceden osteoporoz ve buna ek olarak bel ağrısı olan hasta fizik tedavi polikliniği tarafından değerlendirildi.

Radyografik değerlendirmede; anteroposterior ve lateral vertebra grafilerinde lomber lordozda düzleşme, intervertebral disk mesafelerinde daralma, intervertebral disklerde kalsifikasyon, anterior osteofitler ve subkondral skleroz mevcuttu (Resim 5). Lomber vertebradaki omurga tutulumunun okronozise bağlı osteoartritle uyumlu olduğu düşünüldü. Bu klinik ve laboratuvar bulguları ile alkaptonüri tanısı konulan hasta, hastalığın sistemik tutulumu açısından göz, kulak burun boğaz ve kardiyoloji bölümleri tarafından değerlendirildi. Hastanın sklerada noktasal pigmentasyon (Osler bulgusu), otoskopik incelemede timpanik membranda pigment birikimi haricinde patoloji saptanmadı. Hastaya tirozin ve fenilalaninden fakir diyet önerildi, 1 g/gün C vitamini başlandı ve hasta sistemik tutulum açısından takibe alındı (Hastadan bilgilendirilmiş olur alınmıştır).

TARTIŞMA

Alkaptonüri (herediter okronozis/HGO eksikliği), tirozin metabolizması bozukluğu ile karakterize, nadir görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.¹ Genellikle yenidoğan döneminde ilk aylarda aileler tarafından çocuğun ara bezinin gri-siyah renk alması ile fark edilmektedir.^{10,11} HGO enzim eksikliği sonucu idrarla fazla miktarda atılan HGA ve onun oksidatif ürünleri açık havada idrar rengini siyaha dönüştürür. Bu nedenle alkaptonüri aynı zamanda siyah idrar hastalığı olarak da adlandırılmaktadır.⁵ Ancak yeni alınmış idrar görünümü normal olup, alkalize olunca veya oksitlenince koyulaşır.¹¹ Alkaptonüri tanısı, idrar veya kanda gazlikid kromatografisi ile kantitatif HGA düzeyi



RESİM 4: Şeklin solunda NaOH ve sağında Benedict testleri ile idrar renginde siyahlaşma.

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dermatoloji-dergisi/1300-0330/>)



RESİM 5: Anteroposterior lomber vertebra grafisinde intervertebral disk mesafelerinde daralma (ince ok), intervertebral disklerde kalsifikasyon (kalın ok).

spesifik olarak saptanarak konulabilir.¹⁰ Olgumuzda da taze idrarda renk değişikliği yokken, idrarın NaOH ile işlemi sonrası renginin koyulaştığı görülmüş, ayrıca kantitatif HGA düzeyi yüksek saptanmıştır. Alkaptonüri olan kişilerde koyu renkli terleme ile kıyafetlerde lekelenme olabilmektedir.¹² Ayrıca, koltuk altına yapılan intradermal adrenalin enjeksiyonu ile mavi-siyah renkli ter damlacıkları görülebilmektedir.¹¹

Hastalığın erken bulgularından biri olan kulak kartilajında mavi renk değişikliği sıklıkla 4. dekatta ortaya çıkmaktadır. Bu renk değişikliği güneş gören alanlarda belirgin olmakla birlikte, koltuk altı, el ayası, ayak tabanı, genital bölge gibi ekrin bezlerin fazla olduğu yerlerde ve kıkırdak dokusunun yoğun olduğu kulak ve burunda olabilmektedir. Ayrıca, bukkal mukozada ve tırnak yatağında mavi renk değişikliği görülebilmektedir.^{10,12} Olgumuzda kulak kepçesinde, sklerada ve el tırnak proksimallerinde pigment birikimi saptanmıştır.

Bunlara ek olarak, HGA'nın özellikle bağ dokusunda birikmesi sonucunda eklem, göz, kardiyovasküler, genitoüriner, solunum ve nadir olarak da santral sinir sistemi, diş ve endokrin sistem tutulumu olabilmektedir.¹³

Alkaptonüride önemli morbidite nedenlerinden biri, hızla ilerleyen, özellikle diz, kalça, omuz gibi ağırlık binen eklemleri ve torakolomber omurgayı etkileyen okronotik artropatidir.^{7,9} Hastaların sıklıkla 4. dekatta sırt ağrısı, harekette kısıtlılık gibi eklem bulguları ortaya çıkmaktadır. Romatoid artrit ve ankilozan spondilit benzeri bulgular olabilmektedir.^{9,14} Spinal tutulum da öncelikle lomber bölgede daha sonra torasik omurgada ortaya çıkmaktadır. Lomber lordozda düzleşme, spinal mobilitede azalma, intervertebral disk mesafesinde daralma, disklerde kalsifikasyon görülmektedir.^{8,12} Eklem kıkırdağı, eklem kapsülleri, tendonlar ve ligamanlarda pigment birikebilir.^{13,14} Olgumuzda da literatürle uyumlu olarak, omurga tutulumu lomber bölgede daha belirgindi, lomber lordozda düzleşme, intervertebral disk mesafelelerinde daralma ve intervertebral disklerde kalsifikasyon mevcuttu.

Alkaptonürili hastaların %40'ında 3 ve 4. dekadlarda başlayan kardiyovasküler semptomlarla karşılaşlabilmektedir. Okronozis aort kapağı stenozu ile ilişkilidir ancak mitral ve pulmoner kapak da tutulabilmektedir. Bildirilen çok sayıda vakada, aort ve mitral kapak, endokardiyum, perikard, aort intimasında ve koroner arterlerde pigment birikimi sonucunda kardiyovasküler kalsifikasyon ve stenoz gerçekleştiği bildirilmektedir.¹⁵ Olgumuzda, kardiyoji bölümü tarafından yapılan değerlendirmede kardiyovasküler tutulum saptanmamıştır. Ayrıca diğer sistemlere (genitoüriner, solunum, santral sinir sistemi, diş ve endokrin sistem) ait tutulumu düşündürülen ek bulguya rastlanmamıştır.

Özellikle sklera, eklem ve kalp gibi tüm organ ve dokularda mevcut olan kıkırdak ve kollajen yapılarında oksitli HGA'nın birikimi okronozis olarak adlandırılan mavi-siyah renkte bir pigmentasyona neden olmaktadır.^{11,15} Okronozis sadece alkaptonürü ile sınırlı değildir. Hidrokinon, fenol, resorsinol, antimalarial, tetrasiklin, fenotiazin, amiodaron, ağır metaller ve kemoterapötik maddeler gibi

çeşitli ekzojen maddelere bağlı gelişebilmektedir.¹⁶ Alkaptonürü tanısı; klinik bulgular, pozitif aile hikâyesi, histopatolojik inceleme ve idrar testine dayanmaktadır.¹¹ Deri biyopsisinin rutin histopatolojik incelemesinde dermiste koyu sarı veya sarı-kahverengi renkli pigment gözlenmektedir. Pigment, kollajen ve elastik bantlarda düzensiz şekilli, homojenize, şişmiş şekilde görülürken, makrofajlarda, dermiste serbest olarak, endotel ve ektrin ter bezi salgı hücrelerinde granül şeklinde gözlenebilmektedir.^{10,11} Okronozise neden olan ilaç kullanım hikâyesi olmayan ve deri biyopsisi yapılmasını istemeyen olguya klinik bulguları eşliğinde, pozitif aile hikâyesinin varlığı ve idrarında kantitatif HGA düzeyinin yüksek saptanmasıyla alkaptonürü tanısı konmuştur.

Alkaptonürünün henüz etkinliği kanıtlanmış bir tedavisi yoktur.^{5,10} Erken evrelerinde semptomatik tedavi yeterli olabilmektedir, ancak dejenerasyonun geliştiği son evrelerinde total eklem ve kalp kapak replasmanı gerekebilmektedir.¹⁵ Hastalığın erken dönemlerinde, tedavide öncelikli olarak artropati, kardiyak ve üriner sistem tutulum ve komplikasyon açısından yakın izlem önemlidir. Uygun tedavi için hastalara genetik danışma, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ile ağrı kontrolü, fizik tedavi ile hareketlilik oranını artırma ve düzenli aralıklarla ortopedi, kardiyoji, üroloji takibi önerilmektedir. Olası tedavi seçenekleri arasında askorbik asit, oral demir preparatları, nitizinon kullanımı, tirozin ve fenilalaninden fakir düşük proteinli diyet ve gen replasman tedavisi yer almaktadır.^{10,17}

Sonuç olarak, alkaptonürü nadir görülen multisistemik bir hastalıktır. Erişkin dönemde idrarda renk değişikliği olmadan deri lezyonlarının ilk bulgu olarak gözlenmesi nedeni dermatolojik muayeneye deri renk değişikliklerinin erken dönemde saptanması, erken tanı konulmasını sağlarken, uygun tedavi hastaların hayat kalitesini önemli ölçüde arttırabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lindner M, Bertelmann T. On the ocular findings in ochronosis: a systematic review of literature. *BMC Ophthalmol* 2014;14:12.
2. Aquaron RR. Alkaptonuria in France: past experience and lessons for the future. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(6):1115-26.
3. Garrod AE. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. 1902. *Mol Med* 1996;2(3):274-82.
4. La Du BN, Zannoni VG, Laster L, Seegmiller JE. The nature of the defect in tyrosine metabolism in alcaptonuria. *J Biol Chem* 1958;230(1):251-60.
5. Azami A, Maleki N, Tavosi Z. Alkaptonuric ochronosis: a clinical study from Ardabil, Iran. *Int J Rheum Dis* 2014;17(3):327-32.
6. Aquaron R. Alkaptonuria: a very rare metabolic disorder. *Indian J Biochem Biophys* 2013;50(5):339-44.
7. Fisher AA, Davis MW. Alkaptonuric ochronosis with aortic valve and joint replacements and femoral fracture: a case report and literature review. *Clin Med Res* 2004;2(4):209-15.
8. Akdemir H, Argüder E, Karalezli A, Hasanoğlu HC. [Pulmonary thromboembolism in patient with ochronosis]. *Solunum Hastalıkları* 2013;24(1):20-4.
9. Ventura-Ríos L, Hernández-Díaz C, Gutiérrez-Pérez L, Bernal-González A, Pichardo-Bahena R, Cedeño-Garcidueñas AL, et al. Ochronotic arthropathy as a paradigm of metabolically induced degenerative joint disease. A case-based review. *Clin Rheumatol* 2014;20. DOI 10.1007/s10067-014-2557-7
10. Aytuğ AF, Gürbüz O, Ergun T, Kotiloğlu E. [Endogenous ochronosis: an alkaptonuria case]. *TURKDERM* 2002;36(4):276-9.
11. Turgay E, Canat D, Gurel MS, Yuksel T, Baran MF, Demirkesen C. Endogenous ochronosis. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(8):e865-8.
12. Turiansky GW, Levin SW. Bluish patches on the ears and axillae with dark urine: ochronosis and alkaptonuria. *Int J Dermatol* 2001;40(5):333-5.
13. Can B, Zindancı B, Kavala M, Koç M, Bayraktaroğlu Y. [Bluish gray discoloration and arthropathy: a case report of alkaptonuria]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(5):769-72.
14. Acar MA, Erkokak OF, Aydın BK, Altan E, Senaran H, Elmadağ NM. Patients with black hip and black knee due to ochronotic arthropathy: case report and review of literature. *Oman Med J* 2013;28(6):448-9.
15. Millucci L, Ghezzi L, Paccagnini E, Giorgetti G, Viti C, Braconi D, et al. Amyloidosis, inflammation, and oxidative stress in the heart of an alkaptonuric patient. *Mediators Inflamm* 2014;2014:258471.
16. Carlesimo M, Bonaccorsi P, Tamburrano G, Carboni I, Parisi A, Calvier S. Alkaptonuria. *Dermatology* 1999;199(1):70-1.
17. Ranganath LR, Jarvis JC, Gallagher JA. Recent advances in management of alkaptonuria (invited review; best practice article). *J Clin Pathol* 2013;66(5):367-73.