

## Deri Bulgularıyla Tanı Konulan Bir Alkaptonüri Olgusu

### An Alkaptonuria Case Diagnosed with Skin Findings

**Dursun TÜRKMEN<sup>a</sup>,**  
**Serpil KAPLAN KOZAN<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği,  
<sup>b</sup>Patoloji Kliniği,  
Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Malatya, TÜRKİYE

Received: 16.05.2018  
Accepted: 28.05.2018  
Available online: 11.01.2019

Correspondence:  
Dursun TÜRKMEN  
Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği,  
Malatya,  
TÜRKİYE/TURKEY  
drturkmen44mlt@gmail.com

Bu çalışma, 23. Prof. Dr. A. Lütfü Tat  
Sempozyumu (22-26 Kasım 2017 Ankara)'nda  
poster olarak sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Alkaptonüri;  
homojentisik asid

**Keywords:** Alkaptonuria;  
homogentisic acid

**A**lkaptonüri (okronozis); otozomal resesif geçişli, tirozin metabolizması bozukluğudur. Homogentisik asit 1, 2-dioksijenaz eksikliği sonucu, homogentisik asit (HGA) maleylasetik aside dönüştürülemede, biriken homogentisik asit benzokinon asetik aside çevrilmekte, polimerize olarak birikmekte ve hastalık bulgularına yol açmaktadır. Okside olmuş HGA polimerleri bağ dokusunda, deri sklera ve kıkırdak gibi dokularda yoğun pigmentasyona yol açmaktadır.<sup>1</sup>

İdrarın siyah renk alması, skleralarda giderek artan hiperpigmentasyon ve eklemelerde okronotik bozukluk, karakteristik ve en sık görülen bulgularıdır.<sup>2</sup>

Bu çalışmada, nadir görülmesi sebebiyle, erişkin dönemde tanı alan bir erkek olgu sunularak hastalıkla ilgili güncel bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Altmış üç yaşındaki erkek olgu, ellerinde yaklaşık altı yıldır oluşan mavimsi lekelenmelerle polikliniğimize başvurdu. Kulaklardaki renk değişikliğinin 20-25 yıldır, gözlerdeki lekelerin ise yedi yıldır mevcut olduğunu belirtti. Olgu daha önce alkaptonüri tanısı almadığını, çeşitli topikal tedaviler aldığını ve fayda görmediğini ifade etmekte idi. Dermatolojik muayenesinde, her iki el ayasında yoğun mavimsi pigmentasyon ve lateral kısımlarda mavi-gri hiperkeratotik papül ve plaklar, kulak kıkırdaklarında koyulaşma ve sağda daha yoğun olmak üzere bilateral göz skleralarında mavi-gri hiperpigmente lekeler izlendi (Resim 1a-d). Beş yıldır diz eklemlerinde ağrıları olan olgu, daha önce analjezik tedavisi almıştı. Dört kardeş olduklarını, 53 yaşındaki erkek kardeşinde benzer şikâyetlerin olduğunu, fakat iki kız kardeşinde hastalık belirtilerinin olmadığını belirtmekte idi.

Yapılan biyokimya, hemogram, tiroid fonksiyon testleri, B<sub>12</sub> ve vitamin D düzeyi, insülin, C-peptid normal değerlendirildi. Sifiliz ve hepatit sonuçları negatif saptandı. Tüm batin ultrasonu normal idi. Göz uzmanınca yapılan muayenede her iki göz medyal konjonktivada ve skleralarda yama tarzında pigment birikimleri saptandı ve güneş gören bölgelerdeki bu birikimler alkaptonüri tanısını desteklemekte idi. Transtorasik ekokardi-

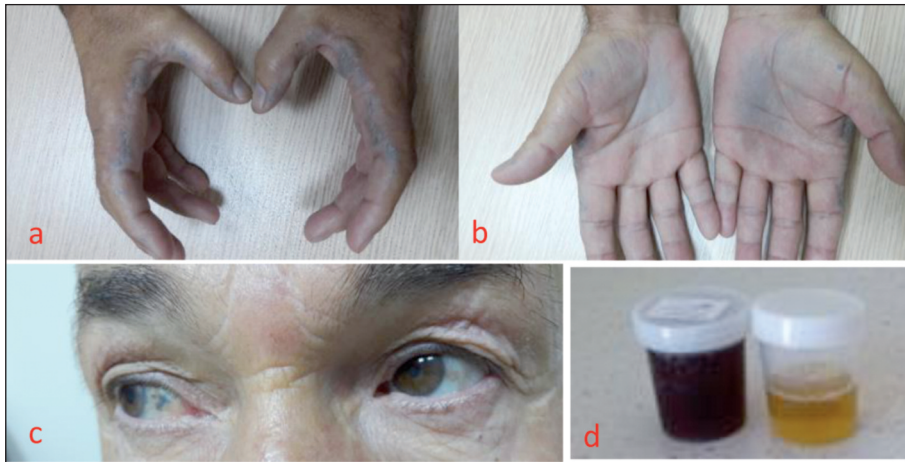
yografisinde, 14 mm kalınlığında sol ventrikül hipertrofisi mevcuttu. Kapak tutulumu ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu izlenmedi. Hipertansiyon öyküsü olmayan olguda, ventrikül hipertrofisinin alkaptonüriye bağlı olabileceği değerlendirildi.

Olgudan alınan idrar güneş ışığında bekletildi ve siyahlaştığı görüldü (Resim 2a). Eldeki hiperkeratotik plaklardan alınan "punch" biyopsisi sonucunda; epidermiste yüzeyde kalın kompakt hiperkeratoz, dermiste homojenize, yer yer sarı kahve renkte pigment içeren kollajen bantları izlendi (Resim 2b). Alkaptonüri ile uyumlu olarak değerlendirildi. Tipik klinik, deri-göz tutulumu ve biyopsi sonuçlarıyla olguya alkaptonüri tanısı kondu.

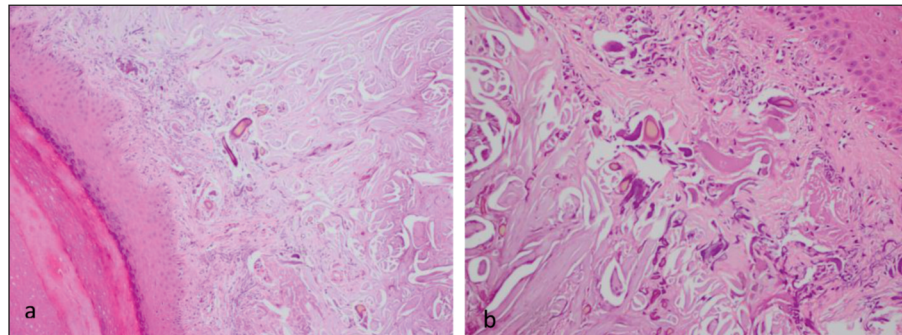
Alkaptonüri hastalığında HGA'nın özellikle bağ dokusunda birikmesi deri, göz, eklem, kardi-

yovasküler sistem, solunum sistemi, ürogenital sistem ve nadiren de santral sinir sistemi, diş ve endokrin sistem tutulumlarına yol açabilmektedir. İlk bulgusu; yenidoğan döneminde, bebek ara bezinde beklemiş idrarın gri-siyah renk alması veya sabun gibi alkali bir madde ile temas ettikten sonra siyaha boyanması şeklinde ortaya çıkabilmektedir.<sup>3</sup> İdrarın güneş ışığında bekletilmesiyle siyahlaşması alkaptonüri tanısında önemli bir bulgudur. Olgumuzda idrar güneşte bekletilince siyahlaşma görülmüştür.

Klinik olarak ortaya çıkışı, üçüncü-dördüncü dekatta başlayan, daha çok yüz ve el dorsalleri gibi güneşe maruz kalan bölgelerde, kulak kepçesi gibi kıkırdaklı bölgelerde, el tırnaklarında, koltuk altı ve kasık gibi yoğun ter bezleri içeren deri alanlarında mavi-gri pigmentasyon şeklindedir. Kornea, konjonktiva, sklera ve timpanik membranda pig-



RESİM 1: a, b,c) Ellerde ve gözlerde hiperpigmentasyon, d) Sağda normal idrar, solda güneşte bekletilen idrar örneği.



RESİM 2: a) Homojenize kollajen bantları (HEX10), b) Kalın kollajen bantlarda sarı-kahverengi renkte pigment (HEX20).

ment birikimi de bu dönemde oluşmaktadır.<sup>3</sup> Olgumuzun ellerinde, kulaklarında, skleralarında ve konjonktivalarında yoğun pigmentasyon mevcuttu. Beşinci dekattan sonra aort ve mitral kapaklarda pigment birikmesi sonucu kalsifikasyon ve stenoz gelişebilmektedir.<sup>4</sup> Olgumuzda kapak tutulumu mevcut değildi, ancak sol ventrikül hipertrofisi vardı.

Histopatolojik olarak deri biyopsilerinde, hematoksilen ve eozinle sarımsı kahverengi boyanan okronotik pigmentin, dokuda serbest şekilde, damar duvarı endotelinde, bazal membranda, ektrin ter bezi salgı hücrelerinde ve makrofaj içinde ince granül şeklinde birikimi gözlemlenmektedir. Kollajen bantlarda biriken pigmentin kollajende homojenizasyon ve şişmeyle parçalanmaya neden olması tipiktir.<sup>5</sup> Olgumuzdan alınan deri biyopsisinde, dermiste pigment içeren kollajen bantları mevcuttu.

Alkaptonüri için günümüzde henüz kesin bir tedavi bulunmamaktadır. Tirozin ve fenilalaninden fakir diyet önerilmekte, ancak çoğunlukla yeterli gelmemektedir. Antioksidan etkisi düşünülerek

kullanılan askorbik asidin faydası konusunda henüz bir fikir birliği yoktur.<sup>2</sup>

### **Finansal Kaynak**

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### **Çıkar Çatışması**

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### **Yazar Katkıları**

**Fikir/Kavram:** Dursun Türkmen; **Tasarım:** Dursun Türkmen; **Denetleme/Danışmanlık:** Dursun Türkmen; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Dursun Türkmen; **Analiz ve/veya Yorum:** Dursun Türkmen, Serpil Kaplan Kozan; **Kaynak Taraması:** Dursun Türkmen; **Makalenin Yazımı:** Dursun Türkmen, Serpil Kaplan Kozan; **Eleştirel İnceleme:** Dursun Türkmen.

## KAYNAKLAR

1. Kendirci M. [Hereditary metabolic diseases that trait with skin findings]. Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. Dermatoloji. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2008. p.1239-45.
2. Suwannarat P, O'Brien K, Perry MB, Sebring N, Bernardini I, Kaiser-Kupfer MI, et al. Use of nitisinone in patients with alkaptonuria. Metabolism 2005;54(6):719-28.
3. O'Brien WM, La Du BN, Bunim JJ. Biochemical, pathologic and clinical aspects of alcaptonuria, ochronosis and ochronotic arthropathy: review of world literature (1584-1962). Am J Med 1963;34:813-38.
4. Gaines JJ Jr, Pai GM. Cardiovascular ochronosis. Arch Pathol Lab Med 1987; 111(10):991-4.
5. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Metabolic diseases. In: Histopathology of the Skin. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1990. p.452-87.