

# Mavi-Gri Diskolorasyon ve Artropati: Bir Alkaptonüri Olgusu

## Bluish Gray Discoloration and Arthropathy: A Case Report of Alkaptonuria

Dr. Burçe CAN,<sup>a</sup>  
Dr. İkin ZİNDANCI,<sup>a</sup>  
Dr. Mukaddes KAVALA,<sup>a</sup>  
Dr. Melek KOÇ,<sup>a</sup>  
Dr. Yasin BAYRAKTAROĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Dermatoloji Kliniği, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 06.12.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 05.02.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. İkin ZİNDANCI  
Göztepe Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi  
Dermatoloji Kliniği, İstanbul  
TÜRKİYE/TURKEY  
drilkinzindanci@yahoo.com

**ÖZET** Alkaptonüri homogentisik asid-oksidadaz enzim eksikliği ile karakterize nadir görülen bir metabolik hastalıktır. Bu eksiklik homogentisik asidin özellikle bağ dokusunda birikmesine yol açar. Hastalığın belli başlı klinik bulguları arasında idrarda koyulaşma, kıkırdakta ve diğer bağ dokularında pigmentasyon, ve ileri ki yıllarda klinik olarak romatoid artriti taklit eden fakat radyolojik olarak osteoartrite benzerlik gösteren artrit gelişimi bulunur. Alkaptonuri tanısı idrarda organik asit analizi ile doğrulanabilir. Kesin bir tedavisi olmamasına rağmen bölünmüş dozlarda 1g/gün askorbik asit alımı faydalı olabilir. Burada 56 yaşında şiddetli artropati ve kulak sayvanında okronotik pigment birikiminin eşlik ettiği alkaptonüri bir kadın hasta sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Homogentisik asit; alkaptonüri; okronozis

**ABSTRACT** Alkaptonuria is a rare metabolic disorder caused by a deficiency in homogentisic acid oxidase. This deficiency results in accumulation and deposition of homogentisic acid especially in the connective tissue. The cardinal clinical features of the disorder include urine that turns dark on standing, pigmentation of cartilage and other connective tissues and the development in later years of arthritis, which clinically can resemble rheumatoid arthritis but radiographically is similar to osteoarthritis. Diagnosis of alkaptonuria can be confirmed by urine organic acid analysis. There is no definitive treatment although administration of 1g/day of ascorbic acid in divided doses may be beneficial. We report a 56-year-old woman who presented with severe arthropathy and ochronotic pigment deposited in cartilage of the ear.

**Key Words:** Homogentisic acid; alkaptonuria; ochronosis

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28:769-772**

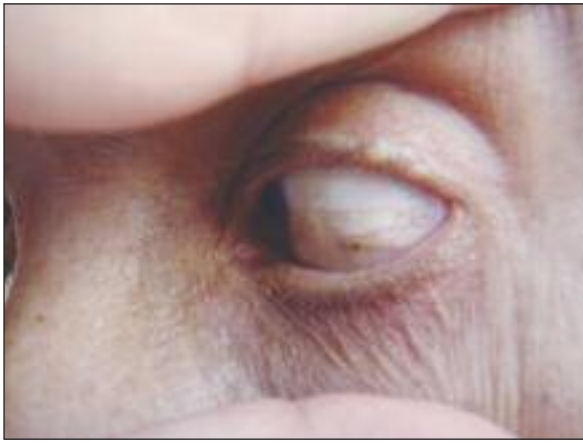
**A**lkaptonüri homogentisik asit-oksidadaz enzim eksikliğine bağlı deri ve kıkırdak dokusunda mavi-siyah diskolorasyon ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren metabolik bir hastalıktır.<sup>1</sup> Homogentisik asitin (HGA) çeşitli vücut dokularında birikmesi okronozis olarak adlandırılan multisistemik bir bozukluğa neden olur. En önemli morbidite nedenleri, 4-6. dekadlarda görülen okronotik artropati ve kardiyovasküler tutulumdur.<sup>2</sup> Burada, 56 yaşında okronozis tanısı alan bir olgu, hastalığın çok nadir görülmesi dolayısıyla sunulmaktadır.

### OLGU SUNUMU

56 yaşında kadın hasta, 8 yıldır kulaklarda mavimsi gri renk değişikliği ve uzun süreden beri var olan artrit yakınması ile kliniğimize başvurdu. Hika-



**RESİM 1:** Kulak sayvanında mavi-gri pigmentasyon



**RESİM 2:** Sklerada noktasal kahverengi pigmentasyon.

yesinden önce diz eklemlerinde başlayan ağrılarının zamanla sırt, boyun, omuz ve dirsek eklemlerine yayıldığı ve kulaklarındaki asemptomatik renk değişikliğinin Fizik Tedavi Kliniği'nde yatarken fark edildiği öğrenildi. Özgeçmişinde sol kalça protez operasyonu bulunan hastanın soy geçmişinde anne baba akrabalığı yoktu. Dermatolojik muayenesinde

kulak sayvanında grimsi mavi pigmentasyon, sağ sklera lateral kısımda noktasal kahverengi pigmentasyon gözlemlendi (Resim 1, 2). Mukozalar, tırnaklar, saçlar, vücut kılları ve kıvrım bölgeleri dahil diğer deri alanları normaldi. Hastanın sistemik sorgula-



**RESİM 3:** Servikotorakal grafide tüm seviyelerde osteofitik dejeneratif değişiklikler ve intervertebral disklerde yaygın kalsifikasyon.



**RESİM 4:** İdrara NaOH damlatıldığında renginin siyaha dönmesi ve sağlıklı kontrol idrarları ile karşılaştırma

ması ve genel fizik muayenesinde bir özellik yoktu. Tam kan sayımı, biyokimyası, batin ultrasonu, eko-kardiyografisi ve direkt üriner sistem grafisi normal sınırlarda olan hastanın servikal, torakal grafilerinde vertebralarda dejeneratif değişiklikler, disklerde belirgin kalsifikasyon ve intervertebral disk aralıklarının tamamen kapanmış olduğu gözlemlendi (Resim 3). Hastanın idrarına NaOH damlatılarak elde edilen alkali ortamda idrar renginin siyahlaştığı ve idrarda kalitatif HGA testlerinin pozitif olduğu görüldü (Resim 4). Bu klinik ve laboratuvar bulguları ile alkaptonüri tanısı alan hastaya, bu hastalığın tutabileceği sistemler açısından göz, kulak burun boğaz ve kardiyoloji muayeneleri yapıldı. Göz muayenesinde sklerada noktasal pigmentasyon (Osler bulgusu) tespit edildi. Diğer sistem muayenelerinde patoloji tespit edilmedi. Hasta sistemik tutulumlar açısından uzun süreli takibe alındı.

## TARTIŞMA

Endojen okronozis veya alkaptonüri HGA'yı katabolize eden homogentisik asit oksidaz düzeyinde eksikliğe bağlı nadir görülen metabolik bir hastalıktır.<sup>1</sup> Bu eksiklik bağ dokusu ve idrarda yoğun HGA ve onun oksidatif ürünlerinin birikimi ile sonuçlanır.<sup>3</sup> Homogentisik asit fenilalanin ve tirozinin metabolik bir ürünüdür.<sup>4</sup> İdrarla fazla miktarda atılan HGA açık havada idrar rengini siyaha dönüştürür.<sup>5</sup>

Alkaptonüri genellikle doğumda aileler tarafından idrarın koyu renk alması ile fark edilir. HGA'nın özellikle bağ dokusunda birikmesi eklem, deri, göz, kardiyovasküler, genitoüriner, solunum ve nadir olarak da santral sinir sistemi, diş ve endokrin sistem tutulumlarına neden olabilir.<sup>6</sup>

Hastalığın ilk bulgularından biri genellikle 4. dekatta ortaya çıkan kulak kıkırdağında mavi diskolorasyondur. Diskolorasyon özellikle güneş gören alanlarda, ekrin bez yoğunluğunun fazla olduğu koltuk altı, el ayası ve ayak tabanlarında, genital bölgede, kıkırdakta, özellikle kulak ve burunda tanımlanmıştır. Laringeal, trakeal ve bronşiyal kıkırdaklardaki yoğun birikim yutma güçlüğü ve ses kısıklığına yol açabilir.<sup>6</sup> Olgumuzda da kulak sayvanı ve sklerada pigment birikimi saptandı.

Alkaptonürinin en belirgin internal bulgusu tipik olarak 3. dekatta başlayan artrittir. Pigment eklem kıkırdağı, eklem kapsüllerinde, tendonlarda ve ligamanlarda birikebilir.<sup>7,8</sup> Ankilozan spondilite benzer şekilde büyük eklem ve omurga tutulumuna yatkınlık vardır, ancak alkaptonüride görülen artritte sakroiliyak bölge tutulmaz. Disk aralıklarında dejenerasyon ve takip eden kalsifikasyon kifoz ve yükseklik kaybına yol açar. Harekette kısıtlılık, efüzyon ve kronik eklem ağrısı sıktır. Omurgaya ek olarak, kalçalar, dizler ve omuzlar da sıklıkla tutulur. Olgumuzda omurga, kalça, diz ve omuz tutulumu mevcuttu. Alkaptonürili hastaların %50'si 55 yaşına kadar en az bir eklemde replasman operasyonu geçirmiş olurlar.<sup>9</sup> Bizim hastamız da 55 yaşında sol kalçadan replasman operasyonu geçirmişti.

Homogentisik asit birikimi parenkimal organlarda da probleme neden olabilir ve pigmente böbrek, mesane ve prostat taşı sıklıkla cerrahi girişim gerektirebilir. Kalp kapaklarında kalsifikasyon, valvüler yetmezlik veya stenoza yol açarak replasman gerektirebilir.<sup>9</sup> Ancak olgumuzda kardiyovasküler tutulum düşündürdüren bir bulgu saptanmadı.

Alkaptonüri antimalaryal ajanlar ve renk açıcı kremler gibi ilaçlara bağlı gelişen okronozisin eksojen formundan ayrılmalıdır.<sup>10,11</sup> Tanı genellikle klinik bulgular ve aile hikayesine dayanır. İdrar ve serum HGA seviyeleri spektrofotometre ile ölçülebilir. Bekletmeyle veya alkalinizasyon ile idrarda görülen koyulaşma alkaptonüri için karakteristik bir bulgudur.<sup>12</sup>

Tedavi seçenekleri genelde komplikasyonları önlemeye dayanmaktadır. HGA yıkımını önlemek için kullanılan yüksek doz C vitaminin primer defekti geri çevirmede etkili olmadığı, diet tedavisi ile tirozin degradasyon kaskadında fenilalanin ve tirozin kısıtlanmasının uygulamada pratikliği ve yararı tartışılmaktadır.<sup>13</sup> Tirozinemi tip 1 tedavisinde kullanılan nitizinin ise alkoptürinili hastaların idrar HGA seviyelerini dramatik olarak azalttığı bildirilmiştir. Nitizinin hızlı olarak 4-hidrofenilpiruvat dioksijenazı inhibe eden bir herbisiddir, bu olay direkt olarak tirozin degradasyon yolağında farmakolojik olarak HGA üretimini azaltır ve teorik olarak HGA birikimini önler."HGA oksidaz" enzimini

rekombinan teknoloji ile yerine koyma gelecek için ümit veren bir tedavi seçeneği olabilir.<sup>4,6,12,14</sup>

Sonuç olarak, alkaptonüri multisistemik bir hastalıktır ve en belirgin klinik bulgularından biri

artrittir. Bu nedenle şiddetli eklem tutulumu olan hastaların dermatolojik muayenelerinin yapılması ve alkoptürinin ayırıcı tanıda yer alması gerektiğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Odabas AR, Karakuzu A, Selcuk Y, Erdem T, Cetinkaya R. Alkaptonuria: a case report J Dermatol 2001;28:158-60.
2. Gaines JJ Jr, Pai GM. Cardiovascular ochronosis. Arch Pathol Lab Med 1987;111: 991-4.
3. Spenny ML, Suwannarat P, Gahl WA, Cowen EW. Blue pigmentation and arthritis in an elderly man. J Am Acad Dermatol 2005;52:122-4.
4. Keller JM, Macaulay W, Nercessian OA, Jaffe IA. New developments in ochronosis: review of the literature. Rheumatol Int 2005; 25:81-5.
5. Lubics A, Schneider I, Sebök B, Havass Z. Extensive bluish gray skin pigmentation and severe arthropathy. Endogenous ochronosis (alkaptonuria). Arch Dermatol 2000;136:548-9, 551-2.
6. O'Brien WM, La Du BN, Bunim JJ. Biochemical, pathologic and clinical aspects of alcaptonuria, ochronosis and ochronotic arthropathy: a review of world literature (1584-1962). Am J Med 1963;34:813-38.
7. Konttinen YT, Hoikka V, Landtman M, Saari H, Santavirta S, Metsärinne K, et al. Ochronosis: a report of a case and a review of literature. Clin Exp Rheumatol 1989;7:435-44.
8. Albers SE, Brozena SJ, Glass LF, Fenske NA. Alkaptonuria and ochronosis: case report and review. J Am Acad Dermatol 1992;27:609-14.
9. Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, Bernardini I, Murphey MD, Fitzpatrick DL, et al. Natural history of alkaptonuria. N Engl J Med 2002;347:2111-21.
10. Cullison D, Abele DC, O'Quinn JL. Localized exogenous ochronosis. J Am Acad Dermatol 1983;8:882-9.
11. Findlay GH, Morrison JG, Simson IW. Exogenous ochronosis and pigmented colloid milium from hydroquinone bleaching creams. Br J Dermatol 1975;93:613-22.
12. Goldsmith LA. Cutaneous changes in errors of aminoacid metabolism: alkaptonuria. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. Dermatology in General Medicine. 5<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 1993. p.1841-5.
13. La Du BN. Alkaptonuria. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D, Vogelstein B, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001.p. 2109-23.
14. Anikster Y, Nyhan WL, Gahl WA. NTBC and alkaptonuria. Am J Hum Genet 1998;63:920-1.