

İdrar Renginde Koyulaşmanın Nadir Bir Nedeni: Alkaptonüri

A Rare Cause of Dark Urine: Alcaptonuria

Ebru ŞAHİN*, Betül İlhan BAYRAM*, Necla YÜCE*, Özgür OKUMUŞ*, Fatih Süheyl EZGÜ**, Ozan ÖZKAYA***

*Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

***Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZ

Amaç: Alkaptonüri otozomal resesif geçişli nadir görülen bir metabolizma hastalığıdır. Hastalık tirozin metabolizmasındaki homogentisat 1-2 dioksijenaz enzim eksikliği nedeniyle oluşur. Enzim eksikliğine homogentisik asit oksidaz gen mutasyonu yol açar, bu gen 1996'da tanımlanmıştır. Sonuç olarak, vücuttaki homogentisik asit kıkırdak ve fibroz dokuda birikir. Özellikle bağ dokusuna yerleşerek, okronozis denilen kahverengi-siyah koyulaşmaya neden olur. Çocukluk çağında sıklıkla beklemekle koyulaşan idrar şeklinde karşımıza çıkar. Nitisinon homogentisik asit seviyesini düşürerek etki göstermekle birlikte, uzun dönem etkinliğiyle ilgili yeterince deneyim yoktur.

Olgu: Bu çalışmada, 15 yaşında koyu renkte idrar yakınmasıyla başvuran bir erkek hasta sunulmuştur.

Sonuç: Alkaptonüri ciddi komplikasyonlarla seyredabilen, sistemik tutulumlu ilerleyici bir hastalıktır. Bu olgu ile idrar renginde koyulaşma nedeni ile başvuran çocuklarda özellikle aşikar bir neden saptanmadığında, alkaptonürinin de düşünülmesi gerektiği vurgulanmak.

Anahtar kelimeler: alkaptonüri, metabolik hastalık, homogentisik asit

ABSTRACT

Objective: Alcaptonuria is a rare autosomal recessive disorder of inborn errors of metabolism. The disease is caused by deficiency of homogentisate 1-2 dioxygenase, which is associated with tyrosine metabolism. Deficiency of this enzyme is caused by a mutation in homogentisic acid oxidase gene which was described in 1996. The result is accumulation of homogentisic acid in collagenous structures throughout the body, especially in fibrous and cartilaginous tissue. Ochronosis consists of excessive deposition of homogentisic acid especially in the connective tissue and causes brown or black discoloration of the skin. The disease often manifests itself in childhood by darkening of urine on standing. Nitisinone efficiently reduces homogentisic acid production in alcaptonuria although adequate experience is lacking regarding its long-term effectiveness.

Case: We reported a fifteen-year-old male patient who presented with the complaint of dark-colored urine, and diagnosed as alcaptonuria.

Conclusion: Alcaptonuria is a progressive systemic disease and may cause serious complications in the future. By this case we wanted to emphasize the necessity of considering alcaptonuria in the differential diagnosis of the disease in children presenting with dark urine, especially when an apparent cause can not be detected.

Keywords: alcaptonuria, metabolic diseases, homogentisic acid

GİRİŞ

Alkaptonüri tirozin aminoasit metabolizmasında bulunan homogentisat 1-2 dioksijenaz enziminin eksikliği nedeniyle oluşan, nadir görülen bir doğumsal metabo-

lizma hastalığıdır. Hastalığın nedeni homogentisik asit oksidaz (HAO) genindeki mutasyondur ve 1996'da tanımlanmıştır^(1,2). Düzeyi artan homogentisik asitin doku ve idrarda oksidasyonu melanin benzeri polimerler oluşturur. Özellikle bağ dokusuna yerleşerek okro-

Alındığı tarih: 13.06.2016

Kabul tarihi: 22.11.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ebru Şahin, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, E-5 Üzeri, 34752 İçerenköy / İstanbul

e-posta: ebruguneyshahin@hotmail.com

nozsis denilen, kahverengi-siyah renkte koyulaşmaya neden olur. Hastalık beklemekle koyulaşan idrar, kıkırdaklarda ve bağ dokuda okronozis, 3. ve 4. dekatta ortaya çıkan artrit, kalp kapakçık bozuklukları, kristalüri, böbrek ve prostat taşı ve spontan tendon yırtılması gibi bulgularla karşımıza çıkabilir ⁽³⁾. Tedavide yüksek doz askorbik asit kullanılmakla beraber, diğer anti oksidan maddeler ve nitisinon güncel tedavi yaklaşımlarıdır ⁽⁴⁾.

Burada küçük yaşlardan beri koyu renkte idrar yakınmasıyla çeşitli merkezlere başvuran 15 yaşında alkaptonüri teşhisi konan bir erkek hasta sunulmuştur. Bu olgu ile idrar renginde koyulaşma yapan nedenler arasında alkaptonürinin de anımsanması gerektiğini vurgulamak istedik.

OLGU

On beş yaşında erkek hasta aralıklı olarak idrar renginde koyulaşma yakınması ile çocuk nefroloji polikliniğimize başvurdu. Hematüri yönünden pek çok kez araştırıldığı ve izleme alındığı öğrenildi. Dizüri, pollaküri, karın ağrısı yakınması olmayan hastanın, bilinen başka bir hastalığı ve sürekli kullandığı bir ilaç yoktu. Ağırlık ve boyu yaşına göre normal olan hastanın fizik incelemesinde patoloji saptanmadı. Daha önce yapılan tüm idrar tahlillerinde eritrosit saptanmaması üzerine, hastada alkaptonüri düşünülerek idrar örneği bekletildi. Beklemekle koyu renk alması nedeniyle alkaptonüriden şüphelenilerek, idrar organik asit kromatografisi-kütle spektrometresi çalıştırıldı. Yüksek oranda homogentisik asit atılımı saptanan hastaya alkaptonüri tanısı konuldu ve pediatrik metabolizma birimine yönlendirildi.

TARTIŞMA

Alkaptonürinin oldukça nadir, 1/250000 sıklıkta olduğu tahmin edilmektedir ⁽⁵⁾. Hastalığın nedeni 3. kromozomun uzun kolunda kodlanmış homogentisik asit oksidaz (HAO) genindeki mutasyondur. Bugüne kadar alkaptonüriye neden olan 116 mutasyon tanımlanmıştır ⁽⁶⁾. Aşırı biriken homogentisik asit, yan metabolik yolakla benzokuinonlara okside olur ve kollajen üzerinde fibriler yapılara bağlanarak melanin benzeri pigment oluştururlar ⁽³⁾. Hastalarda beklenen yaşam süresi azalmamaktadır ⁽⁷⁾.



Resim 1. Beklemekle koyulaşan idrar resmi.

Alkaptonüri erken yaşta tanı alabileceği gibi, bulguların ortaya çıkması erişkinlik dönemine kadar uzayabilir. Süt çocuğu ve oyun çocuğu döneminde tanı alan hastaların ilk bulguları genellikle idrar renginde koyulaşmadır. Bu hastaların yakınmaları genellikle hematüri ile karıştırılmaktadır. Bu durum hastamızda olduğu gibi tanıyı geciktirmekte ve bazı hastaların tanı alamamasına yol açmaktadır. Koyu renkte idrar yapma yakınmasıyla başvuran hastalarda tekrarlayan idrar tetkiklerinde eritrosit saptanmaması durumunda hemoliz yapan nedenler dışlandıktan sonra idrarın hava ile temas ettirilmesi kolay bir şekilde alkaptonüri tanısının konulmasını sağlar. İdrarda hava ile temas sonucu oluşan kahverengi siyah renk değişikliği alkaptonüriyi düşündürmelidir. Kesin tanı ise organik asit kromatografisi-kütle spektrometresi ile idrarda yüksek oranda homogentisik asit atılımı saptanması ile konur. Hastamızda tanı idrarda saptanan yüksek homogentisik asit atılımı ile kesinleşmiştir.

Hastalığın en önemli morbidite ve mortalite nedenleri, ileri yaşta gelişen artropati ve kardiyovasküler tutulumdur. Başlıca kollajen ve kıkırdak dokuda okronotik pigmentasyona neden olur. Ortalama dördüncü dekatta ankilozan spondilite benzeyen bulgular, diz eklemünde artrit, böbrek, prostat ve safra taşı, böbrek yetmezliği, osteopeni, patolojik kemik kırık-

ları, tendon, kas ve ligaman yırtıkları, işitme bozukluğu, atrial fibrilasyon ve kalp kapaklarında bozulma ortaya çıkabilecek diğer bulgulardır ⁽³⁾. Homogentisik asitin benzokionon asetata oksidasyonunun dejeneratif inflamasyona yol açtığı, bunu proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla yaptığı bildirilmiştir ⁽⁸⁾.

Kamıtanmış kesin bir tedavisi yoktur, ancak son yıllarda nitisinon tedavisinin homogentisitik asit üretimini azalttığı gösterilmiştir. Uzun dönem etkileri bilinmemekle birlikte, nitisinon tedavisiyle beraber verilen fenilalanin ve tirozinden kısıtlı diyetin komplikasyonları engelleyebileceği öne sürülmüştür ⁽⁴⁾. Preston ve ark. ⁽⁹⁾ 2013 yılında yayınladıkları çalışmalarında, erken nitisinon tedavisinin okronozis gelişimini engelleyebileceğini belirtmişlerdir. Okronozise bağlı gelişen artropatiler rekonstruktif cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilir ⁽¹⁰⁾. Hastamız nitisinon tedavisini almayı kabul etmemiştir.

Sonuç olarak, koyu renkte idrar yapma yakınımasıyla başvuran hastalarda, öykünün dikkatli alınması, hem etiyolojiye yönelik gereksiz tanı yöntemlerinin yapılmasının önlenmesi hem de erken tedavi ile komplikasyonların geciktirilebilmesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. **Fernández-Ca-ón JM, Granadino B, Beltrán-Valero de Bernabé D, Renedo M, Fernández-Ruiz E, et al.** The molecular basis of alkaptonuria. *Nat Genet* 1996;14(1):19-24. <https://doi.org/10.1038/ng0996-19>
2. **Granadino B, Beltrán-Valero de Benabé D, Fernández-Ca-ón JM, Pe-alva MA, Rodríguez de Córdoba S.** The human homogentisate 1,2 dioxygenase (HGO) gene. *Genomics* 1997;43(2):115-22. <https://doi.org/10.1006/geno.1997.4805>
3. **Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, Bernardini I, Murphey MD, et al.** Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med* 2002;347(26):2111-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021736>
4. **Nelson Kliegman RM.** Nelson Textbook of Pediatrics. In: Grant A. Mitchell and Iraj Rezvani, eds. Defects in metabolism of amino acids. 19th Ed. Chapter 79: Philadelphia: Elsevier, 2011:423.
5. **Neyzi O, Ertuğrul T eds.** Pediatri. In: Demirkol M. Aminoasit metabolizma bozuklukları. İstanbul; Nobel Tıp Kitapevleri, 2010:787-817.
6. **Zatkova A.** An update on molecular genetics of Alkaptonuria (AKU). *J Inherit Metab Dis* 2011; 34(6):1127-36. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9363-z>
7. **Srsen, S, Vondráček J, Srsnová K, Svác J.** Analysis of the life span of alkaptonuric patients. *Cas Lek Cesk* 1985;18:124(41-42):1288-91.
8. **Spreafico A, Millucci L, Ghezzi L, Geminiani M, Braconi D, et al.** Antioxidants inhibit SAA formation and pro-inflammatory cytokine release in a human cell model of alkaptonuria. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(9):1667-73. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket185>
9. **Preston AJ, Keenan, CM, Sutherland H, Wilson PJ, Wlodarski B, et al.** Ochronotic osteoarthropathy in a mouse model of alkaptonuria, and its inhibition by nitisinone. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):284-9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202878>
10. **Ozmanevra R, Güran O, Karatosun V, Günel I.** Total knee arthroplasty in ochronosis: a case report and critical review of the literature. *Eklemler Hastalık Cerrahisi* 2013;24(3):169-72. <https://doi.org/10.5606/ehc.2013.36>