

Endojen Okronozis: Bir Alkaptonüri Olgusu

Ayşe Ferzan Aytuğ*, Oya Gürbüz*, Tülin Ergun*, Esin Kotiloğlu**

* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Özet

Alkaptonüri, nadir görülen otozomal resesif geçişli bir doğumsal metabolizma hastalığıdır. Tirozin ve fenilalanin katabolizmasında rol alan "homogentisik asit oksidaz" enzimi eksikliği sonucu özellikle bağ dokusunda "homogentisik asit" (HGA)'in birikmesi ile karakterizedir. Burada nadir görülen, bebeklik ve çocukluk dönemi bulguları olmaksızın erişkin dönem bulguları ile kendini gösteren bir alkaptonüri olgusu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alkaptonüri, homogentisik asit (HGA)

Aytuğ AF, Gürbüz O, Ergun T, Kotiloğlu E. Endojen okronozis: Bir alkaptonüri olgusu. TÜRKDERM 2002; 36: 276-279

Summary

Alkaptonuria is a rare autosomal recessive disorder of inborn errors of metabolism. It is characterised by "homogentisic acid" (HGA) deposition especially in the connective tissue as a result of deficient "homogentisic acid oxidase" enzyme which has a role in the catabolism of tyrosine and phenylalanine. Here is presented, a rare alkaptonuria case, manifested with adulthood signs, in whom the infantile and childhood signs were not observed.

Key Words: Alkaptonuria, homogentisic acid (HGA)

Aytuğ AF, Gürbüz O, Ergun T, Kotiloğlu E. Endogenous ochronosis: An alkaptonuria case. TÜRKDERM 2002; 36: 276-279

Okronozis terimi 1866 yılında ilk kez Virchow tarafından bağ dokusunda sarı kahverengi pigment birikimi olarak tanımlanmıştır. Endojen (alkaptonüri) veya eksojen (oral antimalaryal ilaç veya topikal hidrokinon, rezorsinol, pikrik asit, karbolik asit kullanımına bağlı pigmentasyon) olabilir^{1,2}. Alkaptonüri, özellikle bağ dokusunda homogentisik asit (HGA)'in birikmesi ile grimsi mavi pigmentasyona neden olur². En önemli morbidite nedenleri, 4.-6. dekadlarda görülen okronotik artropati ve kardiovasküler tutulumdur³. Hastaların yaşam sürelerini etkilemez⁴. Erişkin dönemde okronozis tanısı alan bir erkek hasta çok nadir görülmesi nedeni ile sunulmuş ve ilgili güncel kaynaklar gözden geçirilmiştir.

Olgu

39 yaşında erkek hasta, 3 yıldır kendisinin farkettiği yüzdeki mavimsi gri renk değişikliği yakınması ile kliniğimize başvurdu. Hastanın dermatolojik muayenesinde; burun dorsumundan göz çevrelerine doğru yayılan grimsi mavi pigmentasyon, kulak kepçelerinde

pigmentasyon ve grimsi mavi renkli sert papüller, her 2 göz skleralarında saat 3 ve 9 hizalarında noktasal kahverengi pigmentasyon ve el tırnaklarında grimsi mavi dikey çizgilenmeler vardı (Şekil 1 a,b). Hastanın sistemik sorgulaması ve genel fizik muayenesinde bir özellik yoktu. Hafif hiperlipidemi ve hafif asidik idrar (pH=6) dışında tam kan sayımı ve biyokimyası normal sınırlardaydı. Bu bulgularla tanıda öncelikle okronozis (endojen veya eksojen) ve ağır metal temasına bağlı pigmentasyon düşünüldü.

Hastanın eksojen okronozis açısından ilaç kullanımı, ağır metal temasına neden olabilecek meslek ve hobi öyküsü yoktu. Endojen okronozis öntanısına yönelik olarak idrarda HGA düzeyi istendi. Hastanın idrarı 6 saat açık havada bekletildiği halde bir renk değişikliği göstermedi. Ancak idrara NaOH damlatılarak ortam alkali yapıldığında rengi siyahlaştı (Şekil 2). İdrarda kalitatif (FeCl₃ ve Benedikt) testler HGA yönünden (+) çıktı, gaz-likid kromatografisi ile bakılan kantitatif HGA düzeyi 143 mmol/mol kreatinin (normali: 0) olarak sap-

Alındığı Tarih: 15.06.2001 - **Kabul Tarih:** 29.03.2002

Yazışma Adresi: Dr. Ayşe Ferzan Aytuğ, Ethem Efendi Cad. No: 54 Çanakçı Apt. D: 22 81080 Erenköy-İstanbul

tandı. Bunun üzerine hasta tekrar ayrıntılı sorgulandığında, öyküsünde bebek ara bezi boyanması yoktu, ancak gençliğinden beri farketmediği giyside terleme alanlarında grimsi mavi renk değişikliği olduğu öğrenildi. Çekilen torakolomber grafilerde, tüm seviyelerde osteofitik dejeneratif değişiklikler ve intervertebral disklerde yaygın kalsifikasyon görüldü (Şekil 3). Yüzdeki pigmentasyon alanından alınan biopsinin incelenmesinde, okronozis için karakteristik olan üst dermiste sarımsı kahverengi amorf madde birikimi ve kollajende

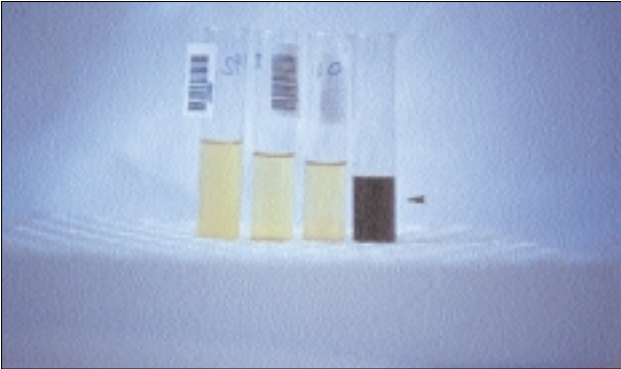
yer yer şişme ve parçalanma görüldü (Şekil 4). Bu klinik ve histopatolojik bulgular ile alkaptonüri tanısı alan hastaya, bu hastalığın tutabileceği



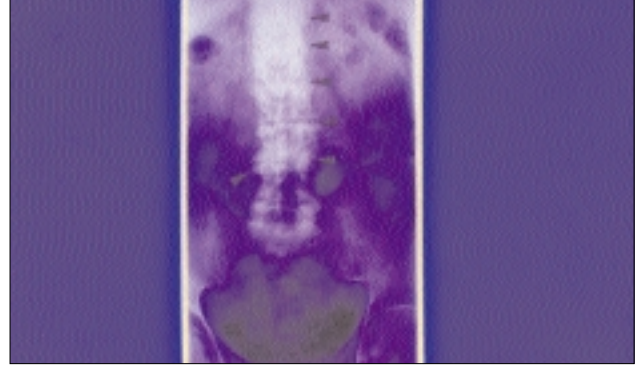
Şekil 1a: Yüzde grimsi mavi pigmentasyon



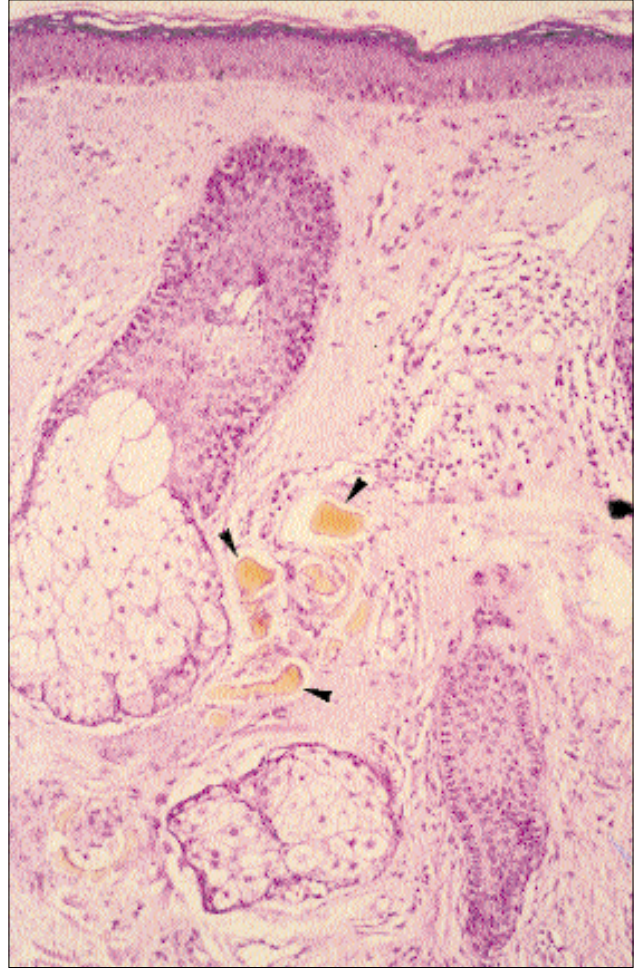
Şekil 1b: Sklerada noktasal kahverengi pigmentasyon (Osler bulgusu)



Şekil 2: İdrara NaOH damlatıldığında renginin siyaha dönmesi ve sağlıklı kontrol idrarları ile karşılaştırma.



Şekil 3: Torakolomber grafide tüm seviyelerde osteofitik dejeneratif değişiklikler ve intervertebral disklerde yaygın kalsifikasyon.



Şekil 4: Yüzden alınan biopside üst dermiste sarımsı kahverengi amorf madde birikimi ve kollajende yer yer şişme ve parçalanma (H&E X 40).

sistemler açısından göz, kulak burun boğaz ve romatoloji muayeneleri yapıldı. Göz muayenesinde Osler bulgusu tespit edildi. Kulak burun boğaz muayenesinde timpanik membranda mavimsi gri pigment birikimi saptandı. Romatolojik muayenede hastanın alkaptonüri için tipik olan radyolojik bulguları olmasına rağmen artropatisi yoktu. 20 yıldır bel ağrısı olduğu öğrenildi. Anne baba akrabalığı yoktu. Hastaya tedavi olarak 1 g/gün vitamin C başlandı ve eklem ve olası kardiyovasküler tutulumlar açısından uzun süreli takibe alındı.

Tartışma

Son yıllardaki genetik çalışmalar sonucu alkaptonüri geninin ilk kez 1996-97 yıllarında klonlanan 3q 21-23 lokusunda yer aldığı gösterilmiştir⁵. Günümüze kadar yaklaşık 600 olgu tanımlanmıştır⁵. Alkaptonüride HGA'nin özellikle bağ dokusunda birikmesi eklem, deri, göz, kardiyovasküler sistem, genitoüriner sistem, solunum sistemi ve nadir olarak da santral sinir sistemi, diş ve endokrin sistem tutulumlarına neden olabilir². Erken dönemde bebek ara bezinin gri siyah renk alması veya sabun gibi alkali madde teması ile siyaha boyanması şeklinde ilk bulgusunu verebilir. Klinik olarak ortaya çıkışı, 3.-4. dekatta başlayan özellikle yüz ve el dorsumu gibi güneş gören alanlarda, kulak kepçesi gibi kırık alanlarında, koltuk altı ve kasık gibi yoğun ter bezi bulunan alanlarda ve el tırnaklarında mavimsi gri pigmentasyon şeklindedir. Bu dönemde sklera, kornea, konjunktiva ve timpanik membranda pigment birikimi olur. Larenks, trakea ve bronşiel kırık dokusunda yoğun pigment depolanması sonucu disfaji ve ses kısıklığı görülen olgular tanımlanmıştır². Olgumuzda sklera ve timpanik membranda pigment birikimi saptanırken, solunum sistemi kırık dokularında pigment birikimi gözlenmedi. 4.-5. dekatta diz, kalça, omuz gibi büyük eklemlerde ve omurgada okronotik artropati oluşabilmektedir². Torakolomber grafilerde görülen tüm seviyelerde dejeneratif osteofitik değişiklikler ve intervertebral disklerde yaygın kalsifikasyon alkaptonüri için tipiktir ve olgumuzda da saptanmıştır^{2,7,8}. 5.-6. dekatta aort ve mitral kapaklarda pigment birikimine bağlı stenoz ve kalsifikasyon gelişebilir³. Olgumuzda kardiyovasküler tutulum düşündürülen bir bulgu saptanmamıştır. Alkaptonüride, idrar renginin açık havada bekletildiğinde siyaha dönmesi beklenir. Ancak hastamızda olduğu gibi idrar başka bir nedene bağlı olarak asidik ise, bekletildiğinde renk değişikliği görülmez. Bu durumda NaOH gibi alkali bir madde damlatılması rengi siyaha döndürür. İdrarda ve kanda gaz-likid kromotografi yöntemi ile kantitatif HGA düzeyi spesifik olarak saptanır⁹.

Histopatolojik olarak deri biopsilerinde, hematoksilen ve eosin ile 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 gözlenebilir. Kollajen bantlarda biriken pigmentin kollajende homojenizasyon ve şişme ile parçalanmaya neden olması tipiktir¹⁰. Alkaptonüri'nin henüz kanıtlanmış etkin bir tedavisi yoktur. Deneme aşamasında olan çeşitli tedavi yöntemleri göze çarpmaktadır. Bunlar:

1. Yüksek doz vitamin C (100mg/kg): Uzun dönem kullanım sonuçları bilinmemektedir¹¹.
2. NTBC (Nitrotrifluoromethylbenzoylcyclohexanedi-one)¹².
3. "HGA oksidaz" enzimini rekombinan teknoloji ile yerine koyma gelecek için ümit veren bir tedavi seçeneği olabilir¹³.
4. Tirozin ve fenilalaninden fakir, düşük proteinli diet önerilmektedir, ancak uygulamada pratikliği ve yararı tartışılmaktadır¹².

Sonuç

1. Öyküde bebek ara bezi boyanması alkaptonüri için beklenen klasik bir bulgu olduğu halde, bazı hastalarda bu öykünün alınmaması bizi tanıdan uzaklaştırmamalıdır.
2. Alkaptonüri düşünülen olgularda idrarın açık havada bekletilmesi sonrası renginde koyulaşmanın gerçekleşmemesi tanıyı dışlamamalı ve idrara NaOH eklenmelidir.
3. Şüpheli hastalarda, hasta asemptomatik bile olsa, tanıya yardımcı karakteristik eklem bulgularını göstermesi nedeniyle, torakolomber grafi istenmelidir.
4. Deri biopsisi oldukça karakteristik olup, biriken okronotik pigment, melanin ve hemosiderin gibi diğer bazı pigmentlerden kolayca ayırt edilebilecek özellikler taşımaktadır.
5. Bu hastalarda ciddi morbidite nedenleri, özellikle 4.-6. dekatta gelişebilen okronotik artropati ve kardiyovasküler tutulumdur. Bu nedenle tanının bilinmesi, hastanın bilgilendirilmesi ve takibi çok önemlidir.
6. Olgumuzda, anne baba akrabalığı olmadığı için, bu alkaptonüri olgusu yeni bir mutasyon sonucu ortaya çıkmış olabilir?¹⁴

Kaynaklar

1. Garrod AE: The incidence of alkaptonuria: a study in clinical individuality. *Lancet* 1902; 2: 1616-1620.
2. O'Brien WM, La Du BN, Bunim JJ: Biochemical, pathological and clinical aspects of alkaptonuria, ochronosis and ochronotic world literature (1584- 1962). *Am J Med* 1963; 34: 813-838.
3. Gaines JJ, Pai Gm: Cardiovascular ochronosis. *Arch Pathol Lab. Med* 1987; 111: 991-994.
4. La Du BN. Alkaptonuria. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al. , eds.: *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 7th edn. New York. McGraw-Hill, 1995: 1371-1386.
5. Granadino B, Beltran-Valero de Benabe D, Fernandez-Canon JM, et al: The human homogentisate 1,2 dioxygenase gene. *Genomics* 1997; 43: 115-122.
6. Touart DM, et al: Cutaneous deposition diseases (II). *J Am Dermatol* 1998; 39 (4) part 1: 534-536.
7. Gaines JJ: The Pathology of alkaptonuric ochronosis. *Hum Patol* 1989; 20: 40-46.
8. Eisenberg H: Alkaptonuria, ochronosis, arthritis and ruptered intervertebral disc complicated by homologous serum reaction. *Arch Intern Med* 1950; 86: 79-86.
9. Yamaghuchi S, Koda N, Ohashi T: Diagnosis of alkaptonuria by NMR urinalysis: rapid qualitative and quantitative analysis of HGA. *Tahoku J Exp Med* 1986; 150: 227-228.
10. Lever WF, Schaumberg-Lever G: *Histopathology of the skin: metabolic diseases*. 7th ed. Philedelphia. JB Lippinkott, 1990: 452-487.
11. Van offel JF, De Clerck LS, Francx LM, Stevens WJ: The clinical manifestations of ochronosis: a review. *Acta Clin Belg* 1995; 50: 358-362.
12. Anikster Y, Nyhan WL, Gahl WA: NTBC and alkaptonuria. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 920-921.
13. Gutzmer R, et al: Alkaptonuric ochronosis. *J Am Dermatol* 1997; 37: 305-307.
14. Higashino K, Liu W, Ohkawa T, et al: A novel point mutation associated with alkaptonuria. *Clin Genet* 1998; 53: 228-229.