

TANI ALMAMIŞ İLERİ YAŞTA BİR ALKAPTONÜRİ OLGUSU

Otoloji

Başvuru: 31.08.2022

Kabul: 22.02.2023

Yayın: 22.02.2023

Bilgeşah Kılıçtaş^{1ID}, Ahmet Ufuk Kılıçtaş^{2ID}¹ Çayeli İshakoğlu Devlet Hastanesi² Kaçkar Devlet Hastanesi

Özet

TANI ALMAMIŞ İLERİ YAŞTA BİR ALKAPTONÜRİ OLGUSU

Alkaptonüri homogentisik asit oksidaz enziminin eksikliğine bağlı olarak homogentisik asidin dokularda aşırı birikimi ve idrarda aşırı atılımı ile karakterizedir. Bağ dokularda kahverengi-siyah pigment birikiminin olduğu insidansı 1.000.000'da 1 görülen bir hastalıktır. Ortalama tanı alma yaşı 3. ve 4. dekatlardır. Tanı genellikle dejeneratif artrit, okronozise bağlı pigmentasyon ve idrar renginin alkalinizasyon sonrası siyaha dönmesi ile konur. Biz de bu yazımızda 74 yaşında olmasına rağmen yeni tanı alan tinnitus, eklem ağrısı ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu gibi spesifik olmayan semptomlarla başvuran alkaptonüri olgusunun etyolojisini, kliniğini ve tedavisini literatür eşliğinde değerlendirmek istedik.

Anahtar kelimeler: tinnitus, alkaptonüri, okronozis, idrar yolu enfeksiyonu, pigmentasyon

Abstract

A UNDIAGNOSED CASE OF ALKAPTONURIA AT ELDERLY PATIENT

Alkaptonuria is characterized by excessive accumulation of homogentisic acid in tissues and excessive excretion in urine due to deficiency of homogentisic acid oxidase enzyme. It is a disease with brown-black pigment accumulation in the connective tissues, with an incidence of 1 in 1,000,000. The average age at diagnosis is 3rd and 4th decades. Diagnosis is usually made by degenerative arthritis, ochronosis-related pigmentation, and urine color turning black after alkalization. In this article, we wanted to evaluate the etiology, clinic and treatment of a case of alkaptonuria, who was 74 years old and presented with nonspecific symptoms such as tinnitus, joint pain and recurrent urinary tract infection, in the light of the literature.

Keywords: tinnitus, alkaptonuria, ochronosis, elderly, pigmentatiton, urinary tract infection

Giriş

Alkaptonüri homogentisik asit oksidaz (HGO) enziminin eksikliğine bağlı olarak homogentisik asidin dokularda fazla birikimi ve idrarda fazla atılımı ile karakterizedir [1]. Otozomal resesif olarak kalıtılır ve insidansı 1.000.000'de 1 olup oldukça nadir görülen bir hastalıktır [2,3].

Etkilenen hastalar homogentisik asidi metabolize edememeleri sebebiyle idrara homogentisik asit salgırlar. Bu nedenle idrar alkalize edildiğinde veya oksitlendiğinde karakteristik bir koyu renge neden olur. Okronozis ise homogentisik asit ve metabolitlerinin bağ dokularda kahverengi-siyah pigment birikiminin olduğu bir durumdur [4]. Literatürde kıkırdak, kulak, sklera, korneal limbus, eklemler ve kemikler, aort ve mitral kapaklar, böbrekler, safra kesesi, prostat, cilt, dişler, yanak mukozası ve tükürük bezlerinin tutulumunu bildiren yayınlar mevcuttur [5].

Morbiditeye neden olan hastalıklar arasında 4 ila 6. dekadlarda görülen artropatiler ve kardiyovasküler tutulumlar gösterilmektedir [6]. Tanı genellikle dejeneratif artrit, okronozise bağlı pigmentasyon ve idrar renginin alkalinizasyon sonrası siyaha dönmesi ile konur [7].

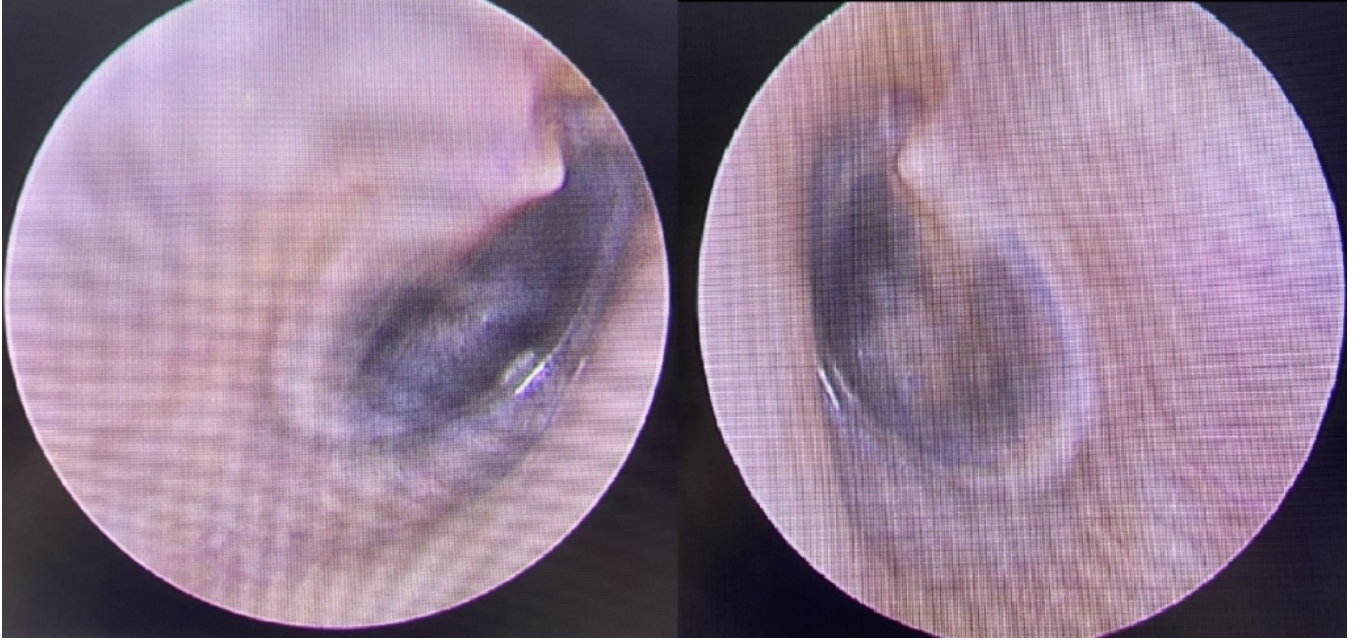
Olgu Sunumu

74 yaşında erkek hasta 4-5 yıldır süren diz ağrısı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve koyu renkli idrar yapma, son 1 yılda şiddeti artan kulaklarda çınlama şikâyeti ile tarafımıza başvurdu.

Özgeçmişinde hipertansiyon, hiperlipidemi öyküsü mevcuttu.

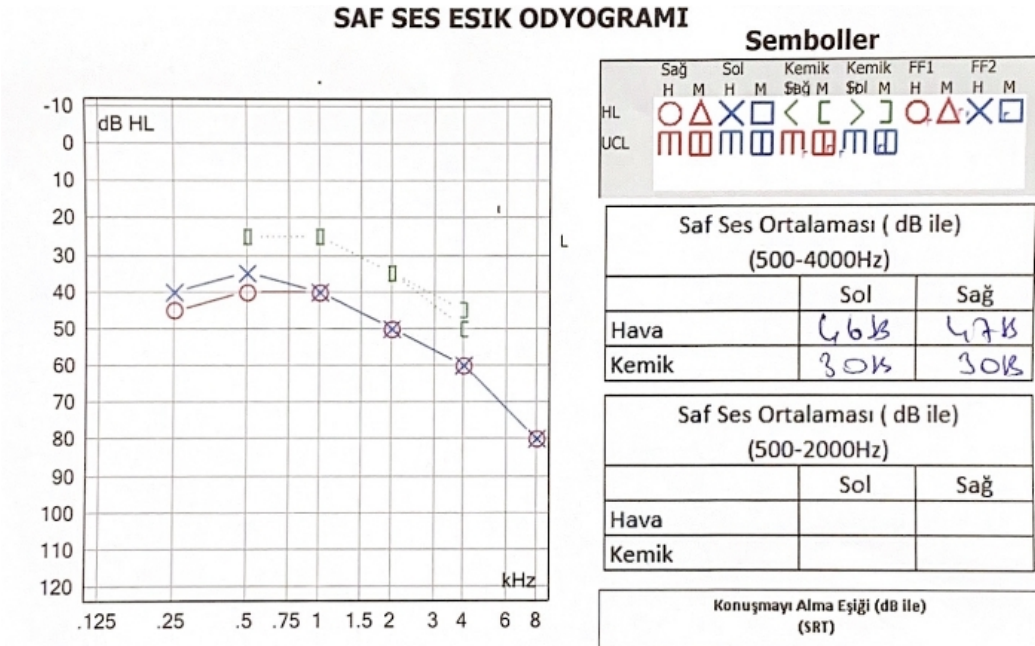
Yapılan fizik muayenede eklemlerde şişlik, kızarıklık, ısı artışı gibi inflamatuvar süreci düşündürecek bir patoloji görülmedi, kronik dejeneratif süreçleri göz önünde bulundurularak radyografik tetkik istendi. Özgeçmişindeki hastalıklar ve idrar yolu enfeksiyonunu düşündürecek aktif yakınmaları sebebiyle hemogram, biyokimya, RF, CRP, sedim ve tam idrar tetkiki istendi.

Tinnitus sebebiyle hasta kulak burun boğaz kliniğine refere edildi. KBB hastalıkları tarafından yapılan muayenede bilateral aurikular ve dış kulak yolu olağan, bilateral timpanik membranlarda siyah renkli pigment birikimi olduğu görüldü. (Şekil 1)



Şekil 1 : Endoskopik muayene

Tinnitus sebebiyle yapılan odyometrik değerlendirmede mikst tipte işitme kaybı olduğu tespit edildi. (Şekil 2)

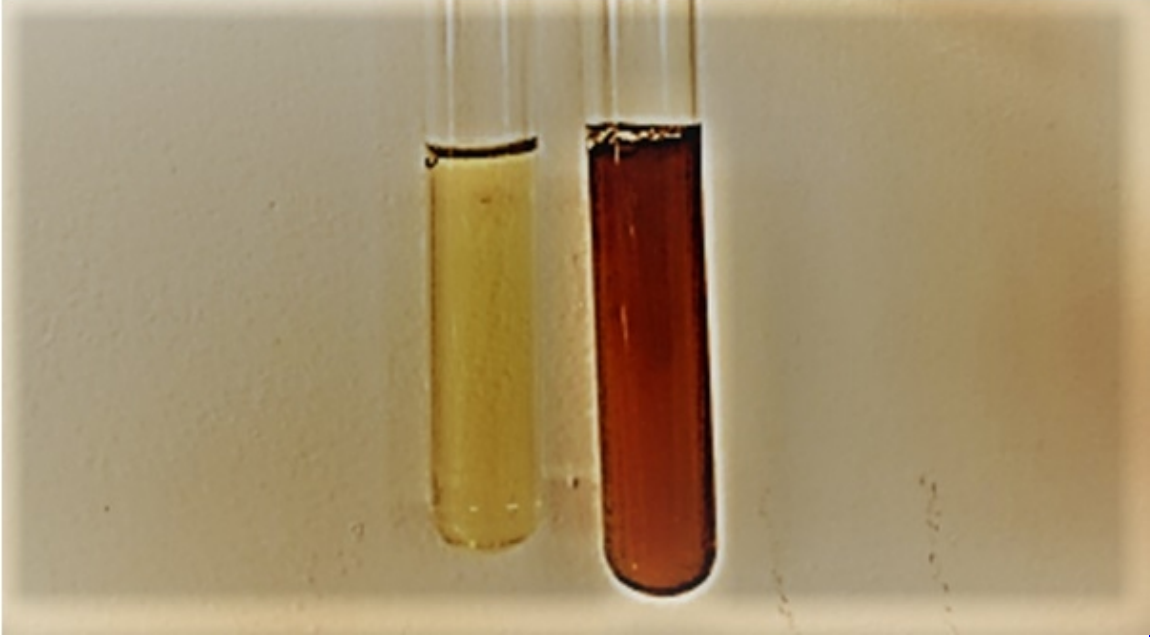


Şekil 2 : Odyometrik değerlendirme

KBB tarafından timpanik membran pigmentasyonu saptanan hastada sklerada da benzer şekilde pigmentasyon olduğu görüldü. Göz hastalıkları konsültasyonu neticesinde görme fonksiyonları yaşla uyumlu olup sklerada osler bulgusu görüldüğü belirtildi.

Labaratuvar değerleri incelendiğinde hemogram değerlerinin olağan, biyokimyada ise hiperlipidemi ve hipertrigiliseridemi dışında patolojik değer gözlenmedi. İdrar tetkikinde ise eritrosit ve lökosit değerlerinin pozitif olduğu görüldü. Daha önce yapılmış idrar tetkikleri değerlendirildiğinde hastanın benzer şikayetlerle acil servislere başvurduğu, idrar tetkiklerinde lökosit ve eritrositin pozitif olduğu ve bu sebeple non-spesifik tedaviler aldığı görüldü.

Klinik tablo ve konsültasyonlar neticesinde konnektif dokuda pigment birikimi olan, diz eklem ağrısı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve koyu renkli idrar yapma öyküsü hastada ön tanı alkaptonüri hastalığı düşünüldü. Tanıyı kesinleştirmek için idrara NaOH eklendi ve idrar renginin koyu kahverengi-siyah tona dönüştüğü tespit edildi. (Şekil 3) İdrar örneği açık havada bekletildiğinde de idrar renginde koyulaşma olduğu görüldü.



Şekil 3 : İdrar testi örneği

Multisistemik bir hastalık olduğu göz önüne alınarak kardiyak açıdan refere edilen hastanın fizik muayenesi, EKG ve EKO değerlendirmesi normal olarak raporlandı. Ekleme yönelik yapılan görüntülemelerin yaşla alakalı dejeneratif eklem değişiklikleri dışında normal olduğu görüldü.

Harici muayenesinde ise pigmentöz birikimin olduğu başka bir bölge görülmedi.

Hastaya tirozin ve fenil alaninden fakir diyet önerildi, günlük 1gr olacak şekilde C vitamini başlandı ve hastalığın multisistemik tutulumu sebebiyle hasta takibe alındı.

Biz bu yazımızda ileri yaşına rağmen tanı almamış timpanik membran, sklerada pigmentasyon bulguları ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonunun eşlik ettiği vakamız ile hastalığın etyolojisi, kliniği ile tedavisini literatür eşliğinde değerlendirmek istedik.

Tartışma

Alkaptonüri, HGD genindeki mutasyon nedeniyle HGA birikimi ile sonuçlanan, fenil alanin, tirozin metabolizması bozukluğudur [1]. Otozomal resesif olarak kalıtılır ve oldukça nadir görülmektedir [2,3].

Etkilenen hastalar homogentisik asidi metabolize edememeleri sebebiyle idrara homogentisik asit salgırlar. Bu nedenle idrar alkalize edildiğinde veya oksitlendiğinde karakteristik bir koyu renge neden olur. Okronozis ise homogentisik asit ve metabolitlerinin bağ dokularda kahverengi-siyah pigment birikiminin olduğu bir durumdur [4].

Alkaptonürinin çocuk yaş grubunda ilk ortaya çıkışı koyu renkli idrar iken, çoğu çocuk ve genç erişkin hasta asemptomattır. Klinik belirti ve bulgular genellikle 30 yaşın üzerindeki olgularda gelişir. Alkaptonürinin yaşlı ve asemptomatik hastalarda tanı alması oldukça nadirdir [5].

Alkaptonüride hastadan idrar ilk alındığında normal renktedir, ancak havaya ve ışığa maruz kaldığında yüzeiden aşağıya doğru hızla koyulaşır ve sonunda koyu kahverengi veya siyah bir renk almaktadır. Alkali eklenmesi ile oksidasyon hızı artar [8]. Tanı genellikle dejeneratif artrit, okronozise bağlı pigmentasyon ve idrar renginin alkalinizasyon sonrası siyaha dönmesi ile konur [7].

Bizim vakamızda idrara NaOH eklendi ve idrar renginin koyu kahverengi-siyah tona dönüştüğü tespit edildi. Aynı zamanda alınan idrar örneği açık havada bekletildiğinde de idrar renginde koyulaşma olduğu görüldü.

Homogentisik asit ve metabolitleri omurgayı ve periferik eklemleri etkiler. En yaygın olarak dizler tutulur ve etkilenmiş kişilerde progresif sakatlık, ağrı ve eklem katılığı görülür [9]. Yaygın dejeneratif değişiklikler ve intervertebral boşlukların kalsifikasyonunun karakteristik radyolojik bulgular olabileceğine inanılmaktadır [5]. Okronotik artropati, dejeneratif hastalığın bir modeli olarak kabul edilse de genellikle agresiftir ve bu nedenle eklem protezi gerektiren son dönem bir hastalıkla sonuçlanır. Tendonlar, zengin kollajen içeriği nedeniyle okronotik pigment birikimi bölgeleridir. Etkilenmiş hastalarda birkaç tendinit, rüptür veya radyografik tendon kalsifikasyonu bildirilmiştir [8]. Bizim vakamızda ilerleyen yaşına rağmen agresif seyirli olmayan bir klinik mevcuttu. Diz eklem hareketleri kısıtlı değildi ve eklem katılığı yoktu. Bu sebeple okronotik artropati ön planda düşünülmedi. Hastanın diğer periferik eklemlerinde ve aksiyal iskelette şikayetinin olmaması üzerine ek görüntüleme tetkiki yapılmadı.

Kardiyak okronoz, 250.000 kişiden 1'ini etkilediği tahmin edilen nadir bir hastalıktır. Başta mitral ve aort olmak üzere kalp kapaklarının okronotik pigment birikimi ve kalsifikasyonu klinik olarak anlamlı bir hastalığa dönüşebilmektedir [9,10]. Olgumuz kardiyak açıdan olası riskler sebebiyle Kardiyoloji ile konsülte edilmiş fizik muayene, EKG ve EKO değerlendirmeleri yapılmış olup literatüre katkı sağlayabilecek patoloji görülmemiştir.

Okronozis, çeşitli mukokutanöz bölgeleri ve başta kıkırdaklar olmak üzere bağ dokunun bulunduğu bölgeleri etkileyebilir. Genellikle erişkin yaşamda kendini gösterir. Hastalığın en erken belirtilerinden biri, genellikle dördüncü dekatta ortaya çıkan auriküler kıkırdakta mavi renk değişikliğidir. Renk değişikliği en çok güneşe maruz kalan bölgelerde ve kıkırdakta da özellikle kulak ve burunda belirgin olma eğilimindedir [11]. Auriküler kıkırdağın ve skleraların pigmentasyonu tipiktir ve tanıya yardımcı olabilir [4]. Okronozis sonucu timpanik membran elastikiyetini kaybedebilir ve orta kulakta kemikçiklerde kütle etkisini artırarak iletim tipi işitme kaybına neden olabilmektedir [12]. Auriküler kıkırdağın pigmentasyonu konka ve antihelikste görülür. Kıkırdak barut mavisi veya gridir aynı zamanda düzensiz veya kalınlaşmıştır. Radyografilerde aurikula kıkırdağında kalsifikasyon görülebilmektedir [13].

Literatüre bakıldığında yapılan bir vaka serisinde alkaptonürili hastaların %90'ında bir KBB bulgusu veya semptomu olduğu bulunmuştur. Bunlar pinna, serümen, nazal septum ve farinkste pigmentasyon ayrıca vertigo ve tinnitus semptomlarını içermekteydi. Odyometrik sonuçlar değerlendirildiğinde ise işitme kayıpları yüksek frekansları tutan sensörinöral veya mixt tipte idi [14].

Kulak Burun Boğaz tarafından olgumuza yapılan değerlendirmede mukokutan bölgelerde belirgin pigmente lezyon izlenmemiştir. Timpanik membranlarda yaygın siyah renkli pigmentöz tutulum olduğu görülmüş ve yapılan odyometrik değerlendirmede mikst tip işitme kaybı olduğu belirlenmiştir. Alkaptonürili hastalarda koklear siniri tutulumu literatürde tanımlanmış olup tinnitus ve işitme kaybı görülebilmektedir. Olgumuzda var olan mikst tip işitme kaybının iletim komponentini okronozis sonucu timpanik membranda elastikiyet kaybı ve orta kulak kemikçiklerindeki hareket azalması sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

Göz hastalıkları tarafından yapılan değerlendirmede skleral pigmentasyon tespit edilmiş (osler bulgusu +) görme fonksiyonları yaş ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Alkaptonürili hastalarda idrar yolu komplikasyonları da görülmektedir. Erkeklerde bu komplikasyonlar daha sık

görlür. Prostatta var olan alkali salgılar prostat taşı oluşumunu hızlandırabilir.Öte yandan 64 yaşına kadar alkaptonürili bireylerin %50'sinde böbrek taşı öyküsü vardır. Bu klinik durumlar tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonunave üriner obstrüksiyona neden olabilir [13]. Bizim olgumuzda da literatürdeki verileri destekler şekilde tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu sebebiyle çoklu başvuru hikayesi mevcuttu. Yapılan tam idrar tetkikinde eritrosit ve lökosit değerlerinin pozitif olduğu görüldü. Hastaya var olan klinik durumun etyolojisinin araştırılması açısından üriner ultrasonografi planlandı.

Sonuç

Alkaptonuri, otozomal resesif olarak kalıtılan ve nadir görülen bir hastalıktır. Yaşlı ve asemptomatik hastalarda tanı alması oldukça nadirdir. Literatür verilerine göre çoğu hastada ciddi morbidite oluşturmamaktadır. Hastalar genellikle normal yaşam süresine sahiptir. Etkilenmiş hastalarda idrar yolu komplikasyonları görüldüğü ve bu komplikasyonların cinsiyet olarak erkeklerde daha sık olduğu bilinmektedir.

Ciddi semptomlu kliniğe sebep olmaması ve insidansının düşük olması sebebiyle bu hastalığa sahip bireylerin tanı alması gözden kaçabilmektedir. Ancak kardiyovasküler sistem tutulumu gibi nadir de olsa ciddi komplikasyonlar görülmesi sebebiyle bu hastaların tanı alıp takiplerinin düzenli yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak ileri yaşta koyu renkli idrar, tinnitus şikayeti; tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve skleral pigmentasyon gibi bulguları olan hastalarda alkaptonürinin ayırıcı tanıda akılda tutulması faydalı olabilir. Tanı konulması sonrası hastalığın multisistemik tutulumu olması sebebiyle olası komplikasyonların önlenmesi amacıyla düzenli takibinin yapılması önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Annamalai AK, Gurnell M. Black urine—alkaptonuria. *QJM An Int J Med* [Internet]. 2022 Jun 7 [cited 2023 Feb 1];115(6):397–8. Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article/115/6/397/6565329>
2. Tekgöz E, Akıncıoğlu E, Çınar M, Yılmaz S. A case of exogenous ochronosis associated with hydroxychloroquine. *Eur J Rheumatol* [Internet]. 2018 Aug 27 [cited 2023 Feb 1];5(3):206. Available from: [/pmc/articles/PMC6116847/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31116847/)
3. Verma S, Hamilton S, Liew SM. Intra-Articular Pigmentation of Synovium: An Unusual Cause. *Clin Orthop Surg* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Feb 1];8(3):330. Available from: [/pmc/articles/PMC4987319/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27319191/)
4. Mannoni A, Selvi E, Lorenzini S, Giorgi M, Airò P, Cammelli D, et al. Alkaptonuria, ochronosis, and ochronotic arthropathy. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Feb 1;33(4):239–48.
5. Mahdkhah A, Salehpour F, Lotfinia I, Riazi A, Mirzaee F, Kaleibar SA. Asymptomatic alkaptonuria and degenerative disc herniation report of two rare cases. *Interdiscip Neurosurg*. 2022 Jun 1;28:101471.
6. Gaines JJ, Pai GM. Cardiovascular ochronosis. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 1987 Oct 1 [cited 2023 Feb 1];111(10):991–4. Available from: <https://europepmc.org/article/med/3632274>
7. Cetinus E, Cever I, Kural C, Erturk H, Akyildiz M. Ochronotic arthritis: Case reports and review of the literature. *Rheumatol Int* [Internet]. 2005 Aug 3 [cited 2023 Feb 1];25(6):465–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-004-0538-x>
8. Cunningham TJ, Roux E, Lagier R, Fallet GH. Rapidly progressive hip osteoarthritis--an unusual presentation of ochronosis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 1989 May 1 [cited 2023 Feb 1];7(3):315–8. Available from: <https://europepmc.org/article/med/2667832>
9. Velez AK, Gaughan NA, Thomas RP, Schena S. Ochronotic heart disease leading to severe aortic valve and

- coronary artery stenosis. *J Card Surg* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Feb 1];36(9):3432–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocs.15738>
10. Helou J, Masters RG, Keon WJ, Veinot JP. Ochronosis: an unusual finding at aortic valve replacement. *Can J Cardiol* [Internet]. 1999 Sep 1 [cited 2023 Feb 1];15(9):1013–5. Available from: <https://europepmc.org/article/med/10504183>
 11. Turiansky GW, Levin SW. Bluish patches on the ears and axillae with dark urine: ochronosis and alkaptonuria. *Int J Dermatol* [Internet]. 2001 May 1 [cited 2023 Feb 1];40(5):333–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-4362.2001.01122.x>
 12. Laryngologie HP-, Rhinologie, Otologie, 1984. Involvement of the tympanic membrane and ear ossicle system in ochronotic alkaptonuria. *europepmc.org* [Internet]. [cited 2023 Feb 1]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/6503572>
 13. Inrone WJ, Perry M, Chen M. Alkaptonuria. *GeneReviews®* [Internet]. 2021 Jun 10 [cited 2023 Feb 1]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1454/>
 14. Steven RA, Kinshuck AJ, McCormick MS, Ranganath LR. ENT manifestations of alkaptonuria: report on a case series. *J Laryngol Otol* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Feb 1];129(10):1004–8. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-laryngology-and-otology/article/abs/ent-manifestations-of-alkaptonuria-report-on-a-case-series/67C4924A43B4B6BC22C95A7EE9996BF5>

Sunum

19.10.2022 Poster Sunumu 24. Ulusal İç Hastalıkları