

# Erken Tespit Edilen Alkaptonüri: Vaka Sunumu

Resul YILMAZ \*, Mustafa ÖZÇETİN \*, Erhan KARAARSLAN \*, Haluk ESMERAY \*

## Erken Tespit Edilen Alkaptonüri: Vaka Sunusu

Alkaptonüri, ender görülen, otozomal resesif geçişli, tanımlanmış ilk doğumsal metabolik hastalıktır. Homogentisik asit oksidaz enzim yetersizliğine bağlı olarak homogentisik asit ve metabolitlerinin bağ dokusunda birikmesi ile hastalık belirtileri ortaya çıkar. Ateş yüksekliği ve boy kısalığı nedeniyle başvuran kız hastada idrarda renk değişikliğinin ayırıcı tanıda yol gösterici olduğu, erken yaşta tespit edilen alkaptonüri vakası sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Alkaptonüri, çocuk, erken tanı

Çocuk Dergisi 2011; 11(2):78-80

## An Early Detected Alkaptonuria: Case Report

Alkaptonuria is the first described autosomal recessive inherited metabolic disorder. Signs and symptoms appear with deposition of homogentisic acid and its metabolites in the connective tissue due to homogentisic acid oxidase deficiency. In this article a case of 7-year old girl is presented referred with the complaints of fever and short stature, and diagnosed as a case of alkaptonuria with the guiding diagnostic clue of discoloration of urine.

**Key words:** Alkaptonuria, children, early diagnosis

J Child 2011; 11(2):78-80

## GİRİŞ

Çocuk sağlığı ve hastalıkları hekimliğinde doğuştan metabolizma bozuklukları ile uğraşmak oldukça güçtür. Bu hastalıklar erken dönemde ciddi ve ölümcül sonuçlara yol açabildiği gibi bazı durumlarda belirti ve bulgu için uzun yıllar gerekebilir. Bu hastalıklara yaklaşımda özel bir ilgi gerekir <sup>(1,2)</sup>. Gelişme geriliği, nöbet geçirme, nörolojik bozukluk, yeme reddi, organomegali, anormal idrar ve vücut kokusu gibi çok geniş yelpazede bulgu görülebilir.

Alkaptonüri, ender, otozomal resesif geçişli, 1902 yılında Garrod tarafından tanımlanmış, ilk doğumsal metabolik hastalıktır <sup>(3)</sup>. 3q kromozomunda kodlanmış, tirozin metabolizmasında rol alan Homogentisik Asit Oksidaz (HGO) geninde mutasyon 1996 yılında tanımlanmış ve şimdiye kadar 40'ın üzerinde mutasyon tespit edilmiştir <sup>(4)</sup>. Sıklığının 1: 250.000 ile 1:1.000.000 arasında değiştiği tahmin edilmektedir <sup>(5)</sup>. HGO enzim yetersizliğine bağlı olarak idrarla atılmayan Homogentisik Asit (HGA) ve metabolitlerinin kollajenden zengin bağ dokusunda birikmesi ile

hastalık belirti verir <sup>(6)</sup>. Bu oksidasyon ve pigment oluşumu geri dönüşümsüzdür <sup>(7)</sup>. Bu özelliklere rağmen, beklenen yaşam süresi sağlıklı bireyler kadardır. Tüm vücutta, yaygın, bağ dokusunda koyu renkli pigment birikmesine "okronozis" denir.

Burada ateş yüksekliği ve boy kısalığı nedeniyle başvuran kız hastada idrarda renk değişikliğinin ayırıcı tanıda yol gösterici olduğu, erken yaşta tespit edilen alkaptonüri vakası sunulmuştur.

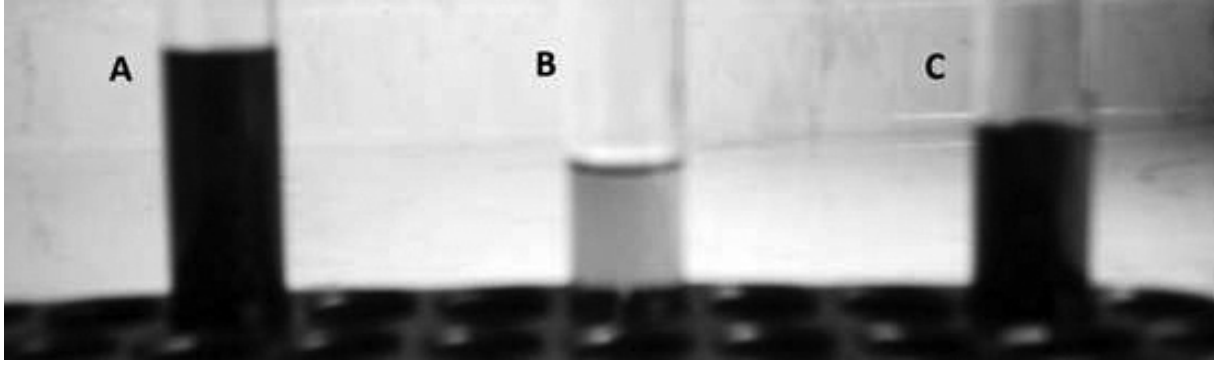
## VAKA SUNUMU

Yedi yaşında kız hasta, sık geçirilen infeksiyon, ateş yüksekliği ve boy kısalığı yakınmaları ile hastanemize başvurdu. Aralarında akrabalık olan anne babanın 3. sıradaki çocuğuydu. Doğumdan sonra koyu renkli idrar yakınması olan hasta altı yıl boyunca bir sağlık kuruluşuna başvurmamış. Ailede benzer yakınması olan kişi ve hastamızda ilaç kullanım öyküsü yoktu. Fizik muayenede; boy ve vücut ağırlığı persentileri 3'ün altındaydı. Tüm vücutta dikkatli bir incelemeye rağmen renk değişikliğine rastlanmadı. Skleralar doğaldı. Kardiyak patoloji düşündürecek belirti ve bulgu yoktu, EKG normaldi. Ekstremitelerde ağrı, hareket kısıtlılığı, şekil bozukluğu yoktu. İdrar renk değişikliği yakınması olan hastada metabolik hastalık ön tanısı ile idrar kan aminoasitleri araştırıldı. İdrar KOH ile işleme sokulunca ve diğer bir kaba

**Alındığı tarih:** 31.07.2010

**Kabul tarihi:** 31.01.2011

\* Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı  
**Yazışma adresi:** Yard. Doç. Dr. Resul Yılmaz, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Bilim Dalı, 60030 Tokat  
**e-posta:** drresul@hotmail.com



Resim 1. A: Hastanın 24 saat beklemiş idrarı, B: Taze idrar, C: Taze idrara alkali (KOH) eklenmesi sonrası.

alınan taze idrar bir gece bekletilince siyaha yakın renk değişimi saptandı (Resim 1). İdrarda kantitatif olarak HGA belirlendi. Bunların dışında rutin biyokimyasal testler normaldi ve kemik surveyinde dejeneratif değişiklikler yoktu. İdrar kültüründe *E.coli* saptanması üzerine antibiyotik tedavisi verildi. Abdominal USG normal olarak bulundu.

## TARTIŞMA

Alkaptonüride hastalar uzun süre asemptomatik kaldığından tanı ileri yaşlarda konabilir<sup>(8-10)</sup>. Erken çocuklukta idrarın hava ile teması sonucu kahverengi siyah renk değişikliği göstermesi alkaptonüriyi düşündürmelidir.

Yeni alınmış idrarda görünüm normaldir, HGA oksidasyonu için uzun bir süre gerekir. Etkilenmiş kişilerin tanılarının gecikmesinin bir nedeni de bu olabilir<sup>(11)</sup>. İdrarın bekletilmesi ya da NaOH gibi alkali ile işlemi sonrası siyah-koyu kahve renk değişikliği tanıda yardımcıdır. İdrar ya da kanda gaz-likid kromatografisi ile kantitatif HGA düzeyinin spesifik olarak saptanması kesin tanıyı koydurur<sup>(12)</sup>. Hastamızda idrarının bir gece bekletilmesi ve KOH ile işlemi sonrası renk değişikliği görülmüştür, idrarda kantitatif HGA tayini ile tanı konmuştur.

Kanıtlanmış kesin bir tedavisi yoktur, ancak tıbbi tedavi ile pigment birikim hızının azaltılması ve kardiyovasküler komplikasyonların ileri yaşlara kaydırılması amaçlanmaktadır. Büyük çocuk ve erişkinlerde 1 gr/gün Vitamin C önerilmektedir<sup>(13)</sup>. Tirozin ve fenilalaninden fakir, düşük proteinli diyet de önerilmektedir, ancak uygulamada pratikliği ve yararı tartışılmaktadır<sup>(14)</sup>. Nitisinon, HGA oluşumunu engeller, ancak uzun dönem etkileri bilinmediğinden çocuklarda rutin kullanımı yoktur<sup>(15)</sup>.

Mantar modelinde yapılan bir araştırmada insan HGO genine benzeyen HGO tespit edilmiş, hastalığın patogenezinin anlaşılmasında, rekombinant HGO elde edilmesi ve yerine koyma tedavisinde kullanımı için ümit verici olmuştur<sup>(16)</sup>.

Sonuç olarak, bebek bezinin boyanması ve idrarda renk değişikliği klasik bir vaka olmasına rağmen, bu öykünün alınmaması tanıdan uzaklaştırmamalıdır. Hastalığın en önemli morbidite ve mortalite nedenleri ileri yaşta gelişen artropati ve kardiyovasküler tutulumdur. Erken tanı ve tedavi ile komplikasyonların gelişimi önlenilecek ya da geciktirebilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Wasant P, Svasti J, Srisomsap C, Liammongkolkul S. Inherited metabolic disorders in Thailand, *J Med Assoc Thai* 2002;85:700-9.
2. Saudubray JM, Sedel F, Walter JH. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(2-3):261-74. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-006-0358-0> PMID:16763886
3. Garrod AE. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. 1902 [classical article] *Yale J Biol Med* 2002;75(4):221-31. PMID:12784973 PMCID:2588790
4. Granadino B, Beltran-Valero de Benabe D, Fernandez-Canon JM, et al. The human homogentisate 1,2 dioxygenase gene. *Genomics* 1997;43:115-22. <http://dx.doi.org/10.1006/geno.1997.4805> PMID:9244427
5. Demirkol M. Aminoasit metabolizma bozuklukları. In: Neyzi O, Ertugrul T eds. *Pediyatri*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2010:787-817.
6. Micali G, Di Stefano AG, Nasca MR, Musumeci ML. A 46-year-old man with a 4-year history of diffuse brownish black pigmentation. Endogenous ochronosis (alkaptonuria). *Arch Dermatol* 1998;134(1):98, 100-1. <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.134.1.97-a>

7. **Janocha S, Wolz W, Srsen S, et al.** The human gene for alkaptonuria (AKU) maps to chromosome 3q. *Genomics*. 1994;19(1):5-8.  
<http://dx.doi.org/10.1006/geno.1994.1003>  
PMid:8188241
8. **Bunim JJ, McGuire JS Jr, Hilbish TF, et al.** Alcaptonuria, clinical staff conference at the national institutes of health. *Ann Intern Med* 1957;47:1210.  
PMid:13488201
9. **Cooper PA.** Alkaptonuria with ochronosis. *Proc R Soc Med* 1951;44:917.  
PMid:2081964
10. **Minno AM, Rogers JA.** Ochronosis: report of a case. *Ann Intern Med* 1957;46:179.  
PMid:13395229
11. **Verma SB.** Early detection of alkaptonuria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71(3):189-91.  
<http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.16236>  
PMid:16394410
12. **Hill A, Hoag GN, Zaleski WA.** The investigation of aromatic acids in phenylketonuria, alkaptonuria and tyrosinosis using gas-liquid chromatography. *Clin Chim Acta* 1972;37:455-62.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981\(72\)90469-X](http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981(72)90469-X)
13. **Morava E, Kosztolányi G, Engelke UF, Wevers RA.** Reversal of clinical symptoms and radiographic abnormalities with protein restriction and ascorbic acid in alkaptonuria. *Ann Clin Biochem* 2003;40:108-11.  
<http://dx.doi.org/10.1258/000456303321016268>  
PMid:12542920
14. **Anikster Y, Nyhan WL, Gahl WA.** NTBC and alkaptonuria. *Am J Hum Genet* 1998; 63:920-1.  
<http://dx.doi.org/10.1086/302027>  
PMid:9718357
15. **Wolff JA, Barshop B, Nyhan WL, et al.** Effects of ascorbic acid in alkaptonuria: alterations in benzoquinone acetic acid and an ontogenic effect in infancy. *Pediatr Res* 1989;26(2):140-4.  
<http://dx.doi.org/10.1203/00006450-198908000-00015>  
PMid:2771520
16. **Fernández-Cañón JM, Peñalva MA.** Molecular characterization of a gene encoding a homogentisate dioxygenase from *Aspergillus nidulans* and identification of its human and plant homologues. *J Biol Chem* 1995;270(36):21199-205.  
<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.270.36.21199>