



“Siyah” disk ile ortaya çıkan sıradışı bir alkaptonüri olgusu

Ramazan KAHVECİ¹, Mehmet Fikret ERGÜNGÖR², Ahmet GÜNAYDIN², Atiye TEMİZ³

¹Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Beyin Cerrahi Kliniği, Kırıkkale;

²Etilik İhtisas Hastanesi, Beyin Cerrahi Kliniği, Ankara;

³Etilik İhtisas Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara

Alkaptonürinin doğal seyrinde intervertebral disk dejenerasyonu sık görülse de, diğer alkaptonüri bulguları olmadan hastalığın siyah disk materyali ile saptanması oldukça nadir bir durumdur. Çalışmada lomber disk herniasyonu ameliyatında nukleus pulposus içeriğinin siyah olduğu görülen bir olgu değerlendirildi. Alkaptonüri tanısı siyah disk materyalinin histopatolojik incelemesi ile konuldu. İdrarda homogentisik asit konsantrasyonunun yüksek bulunması ile tanı desteklendi.

Anahtar sözcükler: Alkaptonüri; lomber disk herniasyonu; kronozis; siyah disk.

Alkaptonüri homogentisat 1.2-dioksigenaz (HGD) gen mutasyonlarına bağlı olarak tirozin ve fenilalanin yıkım yollarında HGD enzim aktivitesinde yetersizliğe bağlı olarak ortaya çıkan kalıtsal bir metabolizma hatasıdır. Mendel resesif özelliği ile kalıtsal olarak geçer.^[1] HGD'yi kodlayan alkaptonüri geni insan kromozomu 3q 21-q23'de haritalanmıştır.^[2] Günümüzde dünya genelinde 90'dan fazla farklı HGD gen mutasyonları tanımlanmıştır.^[3-7] Son zamanlarda, alkaptonürik hastalardaki moleküler analizler hastalığın klinik değişkenliğini yansıtan HGD mutasyonlarının geniş spektrumunu açığa çıkarmıştır.^[8]

Alkaptonürinin doğal seyrinde, HGD'nin kalıtsal yokluğunda kanda artan homogentisik asidin (HGA) pigmente benzokinin polimerik oksidasyon ürünleri vücutta bazı dokularda birikir ve idrarda HGA atılımı artar, ki bu hastalık “okronozis” olarak adlandırılır.^[9] Her ne kadar hastalık basit alkaptonüriden alkaptonürik okronozise ve son olarak alkaptonürik artropatiye

ilerlese de, HGA atılımı ve hastalık şiddeti aynı aile içerisinde oldukça farklı olabilir.

Hastalığın çocuklarda ilk belirtisi idrardaki tipik siyah renktir. Alkaptonürisi olan kişiler sıklıkla siyah idrara sahiptir ya da idrar alkali solüsyonlarla karşılaşınca veya beklemekle koyulaşır. Bununla birlikte, koyulaşma işemeden birkaç saat sonra oluşmayabilir ve bazı kişiler idrarlarında asla hiçbir anormal renk gözlemezler. Nitekim alkaptonürik hastalarda taze idrar normal görülebilir.^[10]

HGA'nın homopolimerik oksidasyon ürünlerinin kollajene geri dönüşümsüz bağlanması kırılğan kompleksler oluşturarak bağ dokunun morfolojik yapısında dejeneratif değişikliklere neden olur. Her ne kadar dejeneratif değişiklikler en belirgin olarak lomber bölgede görülse de, alkaptonüride lomber disk herniasyonu ile başvuru nadirdir.^[11-15] Çalışmamızda diskektomi ameliyatı sırasında disk materyelinin “siyah” görünüm-

Yazışma adresi: Dr. Ramazan Kahveci, Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi
Beyin Cerrahi Kliniği Bağlarbaşı Cad., Merkez, Kırıkkale.

Tel: 0505 - 242 94 21 e-posta: kahveci.drramazan@gmail.com

Başvuru tarihi: 16.10.2011 **Kabul tarihi:** 24.09.2012

©2013 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği

Bu yazının çevrimiçi İngilizce versiyonu
www.aott.org.tr adresinde
doi:10.3944/AOTT.2013.2767
Karekod (Quick Response Code):



münden yola çıkarak tanısı konan bir okronozis olgusunu değerlendirdik.

Olgu sunumu

Kırkbeş yaşında kadın hasta son altı aydır giderek şiddetlenen bel ve sol bacak ağrısı yakınmaları ile başvurdu. Hasta aynı zamanda sol alt ekstremitede ilerleyici kas güçsüzlüğünden de şikayetçiydi. Yaklaşık 5 yıldır bel ağrısı yakınması olan hastanın şikayetleri son altı aya dek nonsteroid antiinflatuar ilaçlarla kontrol edilebiliyordu. Hastanın tıbbi öyküsünde başka önemli bir özellik yoktu.

Nörolojik muayenede Laseque belirtisinin pozitif olduğu ve solda patella refleksinin azaldığı görüldü. Dorsifleksör kasların motor kuvveti zayıflamıştı ve sol tarafta L3 ve L4 dermatomları arasında hipoestezi mevcuttu.

Hastanın rutin laboratuvar tetkikleri normaldi. Omurganın ön arka ve yan grafilerinde ikinci ve üçüncü lomber vertebraların alt ve üst köşelerinde osteofit formasyonları ve L2-3 ve L3-4 disk aralıklarında daralma görüldü (Şekil 1). Lomber manyetik rezonans incelemesinde belirgin dejeneratif değişiklikler yanında L3-L4 seviyesinde sol taraflı prolapse disk herniasyonu görüldü (Şekil 2).

Hasta prolapse disk herniasyonu nedeniyle opere edildi. Makroskopik olarak cilt, kaslar ya da ligamentlerde cerrahi süresince anormallik gözlenmedi. Anulu-

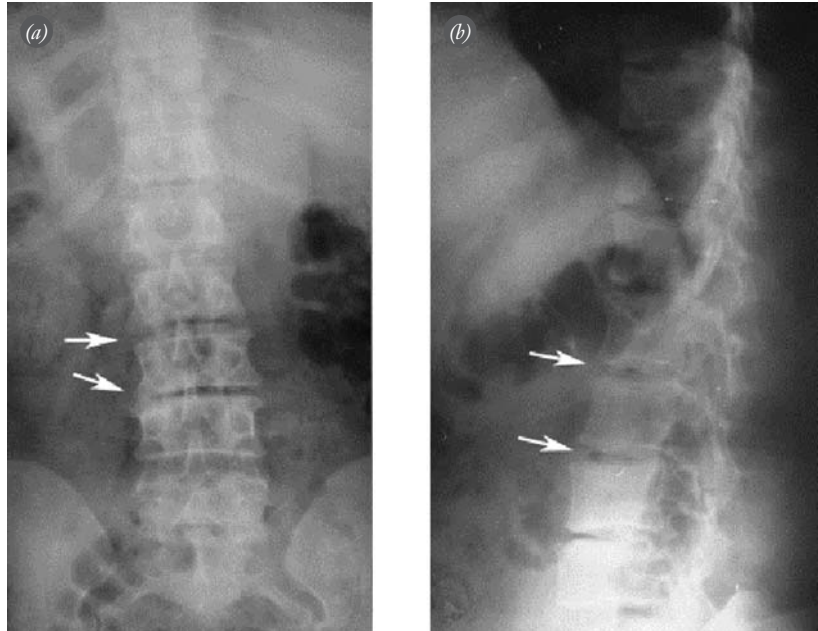
sun kesilmesinden sonra, L3-L4 disk aralığından çıkarılan nukleus pulposusun şaşkırtıcı olarak siyah renkli olduğu görüldü. Mikroskopik inceleme dejenerer disk materyalinin kondrositlerinin sitoplazmaları içerisinde melanin benzeri pigmentlerin varlığını ortaya koydu (Şekil 3).

Daha sonra, hasta muhtemel alkaptonüri tanısı için tekrar muayene edildi, fakat hastanın sklera, kornea ya da cildinde renk değişikliği yoktu. Ayrıca, hasta idrarında hiçbir renk değişikliği ya da iç çamaşırlarında boyanma fark etmemişti ve aile öyküsü yoktu. İlâveten, radyografilerde intervertebral disklerde kalsifikasyon yoktu. İlginç olarak, taze idrar örneği normal renkteydi ve iki günlük saklamadan sonra koyulaşmadı. Bununla birlikte, hastanın idrarında alkalinizasyon sonrası giderek renk koyulaşması oluştu ve idrarda homojen asit varlığından şüphelenildi ve ince-kağıt kromatografi ile konfirme edildi.

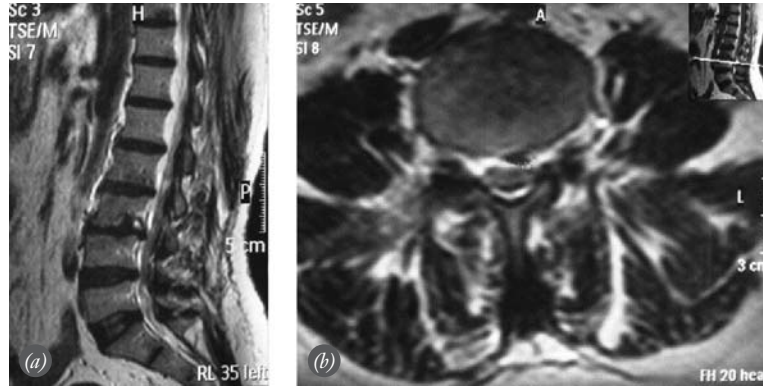
Ameliyat sonrasında hastanın bel ve bacak ağrıları geriledi ve herhangi bir komplikasyon görülmedi. Hasta iki hafta sonra oral askobik asit (1000 mg/gün) ve diet önerileriyle hastaneden taburcu edildi. Cerrahiden altı ay sonra tüm motor ve duysal fonksiyonlarını geri kazanan hasta yalnızca hafif bir bel ağrısından yakınmaktaydı.

Tartışma

Alkaptonürik okronozis HGA ve onun oksidasyon ürünlerinin (örneğin benzokinon asetik asit) yavaş birikimine bağlı olarak bağ dokusunun mavimsi-siyah pig-



Şekil 1. (a) Omurga radyografileri L2-3 ve L3-4 lomber seviyelerde disk aralıklarında daralma ve osteofit formasyonları görülüyor (beyaz ok), (b) fakat intervertebral disklerde kalsifikasyon görülüyor (beyaz ok).



Şekil 2. Sagittal (a) ve aksiyel (b) lomber MRI sol taraflı L3-L4 intervertebral disk prolapsını gösteriyor.

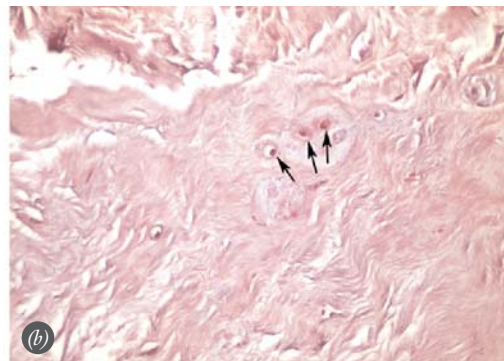
mentasyonudur. Okronozisin ilk fiziksel belirtisi 20 ila 30'lu yaşlardaki kişilerde görülen sklera ya da kulaklarda hafif pigmentasyondur, fakat alkaptonüri olan hastaların yalnızca az bir kısmında okronozis ya da okronotik artropati gelişir.^[16] Bilindiği gibi insan karaciğeri günlük 1.5 kg HGA'yı dönüştürebilecek yeterli HGD üretir.^[9] Bu yüzden, bir hastanın alkaptonüri bulgularını göstermesi için, enzim aktivitesinin %99'dan fazla kaybı gereklidir. Genotip ve fenotip arasında sıkı bir ilişki olmaması rezidü HGD enzim aktivitesindeki bireysel farklılıklara bağlıdır.^[7] Ayrıca, alkaptonürik hastalarda, bağ dokusunda siyahlaşma ve yıkıma neden olan "okronoz benzeri" pigmente HGA'nın tüm oksidasyon ve polimerizasyonunu katalize eden ikinci bir enzim, homogentisik asit polifenoloksidaz erkeklerin cilt ve kıkırdığında mevcuttur. Bazı yazarlar okronotik belirti ve bulguların olmadığı alkaptonürik hastalarda HGD'ye ilaveten homogentisik asit polifenoloksidazın da kayıp ya da azalmış olduğunu bildirmiştir.^[17]

Okronotik artrit uzun süreli alkaptonürinin doğal bir sonucudur. Alkaptonürinin kas-iskelet sistemi bulguları

genellikle ilk olarak omurgada görülür. Bu hastalıkta omurgada en karakteristik anomallik intervertebral disklerdeki yaygın kalsifikasyonlardır. Dejeneratif değişiklikler omurganın her seviyesinde görülebilir. Bununla birlikte en belirgin tutulum lomber bölgededir.

Bazı klinik ve radyolojik özellikleri ile okronozis anki-lozan spondilit (AS), hemakromatozis ve idiopatik kondrokalsinozisi taklit edebilir. Ayırıcı tanıda ilk akla gelen hastalık benzer yakınmaları ve klinik özellikleri ile AS'dir. Anki-lozan spondilit radyografilerde sakroiliak ve faset eklem tutulumları gösterir ve intervertebral disklerde kalsifikasyon göstermez. Cilt, sklera ve kıkırdak dokularında lokalize pigmentasyon değişiklikleri gözlenmez. Ayrıca, HLA B27 antijeni sıklıkla pozitifdir. Okronozisin tipik radyolojik belirtisi olan intervertebral disk kalsifikasyonları nadiren de olsa hemakromatozis ve idiopatik kondrokalsinoziste görülebilir. Bu hastalıkların ayırıcı tanısı klinik inceleme ve laboratuvar bulgularına dayanır.^[18]

Alkaptonüri tanısının diskektomi sırasında çıkartılan disk materyalinin renginin siyah olmasına dayanarak retrospektif olarak konması nadir bir durumdur.



Şekil 3. (a) Makroskopik olarak, L3-L4 diskinden çıkartılan nukleus pulposus siyah renkliydi, (b) mikroskopik inceleme ise kondrosit sitoplazmalarında melanin benzeri pigmentasyonları ortaya koydu (siyah ok) (HE x400). [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]

Olgumuz yanında bugüne kadar bildirilmiş 8 olgunun yaş, cinsiyet, klinik başvuru, fizik muayene, radyoloji ve klinik özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.^[13-16] Sunulan olguların tümünde ameliyatta siyah disk materyalinin görülmesi ile retrospektif olarak tanı konmuştur. Erkek kadın oranı 3:1’dir. Bacak ağrısı ile birlikte bel ağrısı hastaların en yaygın yakınmasıdır. Beş vakanın tekrar edilen fizik muayenesinde cilt, sklera ve kıkırdakta renk değişikliği bildirilmiştir. Tüm vakalarda idrar örneklerinde homogentisik asit seviyesi artmıştır, fakat olguların ancak 4’ünde idrar örnekleri birkaç saat bekletildik-

ten sonra koyulaşmıştır. Disk kalsifikasyonları, vakum fenomeni ve diffüz dejeneratif değişiklikler tipik radyolojik bulgulardır. Tüm hastalarda cerrahi tatminkar sonuç vermiştir. Diğer olguların aksine hastamızın tekrarlanan fizik muayenesinde cilt, sklera ya da kıkırdak dokularında renk değişikliği ve idrarda koyulaşma gözlenmedi. Ayrıca, radyolojik incelemede hiçbir seviyede disk kalsifikasyonu saptanmadı.

Alkaptonürik hastalar semptomatik olarak tedavi edilebilirler, fakat henüz ispatlanmış etkin bir tedavi ya

Table 1. Daha önceki vakaların ve sunulan vakanın demografik özellikleri.

	Yaş/ cinsiyet	Yakınmalar	Fizik bulgular	Laboratuvar tetkikleri	Radyolojik inceleme			Takip
					X-ışını	CT	MRI	
Emel ve ark., ^[12] 2000	34/E	Bel ağrısı, sol bacak ağrısı, üriner inkontinas	Pigmentasyon yok	İdrarda artmış HGA atılımı, beklemeden sonra idrarda koyulaşma	Disk aralıklarında daralma, osteofitler	Vakum fenomeni, osteofitler, protrüzyonlar, schmorl nodülleri	Dejeneratif değişiklikler, disk aralıklarında daralma, schmorl nodülleri, kalsifiye disk protrüzyonları	Bel ve bacak ağrısı yok
	43/K	Lumbago, bilateral siyatik	Scleral and korneal renk değişikliği	İdrarda artmış HGA atılımı, beklemeden sonra idrarda koyulaşma	Spondilolitik değişiklikler, Vakum fenomeni	Schmorl nodülleri, L4-5 ekstrüzyon	Schmorl nodülleri, L4-5 ekstrüzyon	Biraz bel ağrısı, bacak ağrısı yok
Choudhury ve ark., ^[13] 2000	35/E	Bel ağrısı, sağ bacak ağrısı	Pigmentasyon yok	İdrarda okronotik pigment (+)	Dekalsifikasyon, disk aralığında daralma, az kalsifikasyon	Mevcut değil	Multipl prolapse diskler	Minimal bel ağrısı, bacak ağrısı yok
	30/K	Bel ağrısı, sol bacak ağrısı	Burun, kulak kıkırdaklarında renk değişikliği	İdrarda homogentisik asit (+), beklemeden sonra idrarda koyulaşma	Mevcut değil	L4-5 disk protrüzyonu	Mevcut değil	Bacak ağrısı yok
Farzannia ve ark., ^[14] 2003	28/E	Lumbago, sağ bacak ağrısı	Sklerada renk değişikliği ve burunda koyulaşma	İdrarda homogentisik asit (+)	Mevcut değil	Mevcut değil	L5-S1 disk protrüzyonu	Bel ve bacak ağrısı yok
	36/E	Bel ağrısı, sol bacak ağrısı	Burun, kulak kıkırdaklarında ve tırnaklarda renk değişikliği	İdrarda homogentisik asit (+)	Mevcut değil	L5-S1 disk protrüzyonu, osteofitler, vakum fenomeni	Mevcut değil	Hafif bel ağrısı, bacak ağrısı yok
Gürkanlar ve ark., ^[15] 2006	45/E	Bel ağrısı, sol bacak ağrısı	Burun, kulak kıkırdaklarında renk değişikliği	İdrarda homogentisik asit (+), beklemeden sonra idrarda koyulaşma	Disk aralıklarında daralma, osteofitler, kalsifikasyon	Protrüzyonlar, osteofitler, vakum fenomeni, faset dejenerasyonları	Dejeneratif değişiklikler, disk aralıklarında daralma, L4-5 disk herniasyonu	Bel ve bacak ağrısı yok
Sunulan vaka	45/E	Bel ağrısı, sol bacak ağrısı	Pigmentasyon yok	İdrarda artmış HGA atılımı	Disk aralıklarında daralma, osteofitler	Mevcut değil	L3-4 disk protrüzyonu	Hafif bel ağrısı, bacak ağrısı yok

da profilaksi yoktur. Rekombinant HGD'nin karaciğer hücrelerinde normal yerine yerleştirilmesi en iyi strateji olarak görülmektedir.^[19] Gerekli durumlarda diskektomi ya da spinal kord dekompresyonu gibi düzeltici cerrahi girişimler yararlı olabilir.^[11-15] Özellikle alkaptonürinin diğer bulgularının olmadığı hastalarda, erken tanı ve komplikasyonların uygun tedavisi morbiditenin azaltılması açısından önemlidir. Bu nedenle, omurga cerrahları dejeneratif disk hastalığının ayırıcı tanısında alkaptonüri gibi metabolik hastalıkları da akılda tutmalıdır.

Çıkar Örtüşmesi: Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

- Garrod AE. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet* 1902;2:1616-20.
- Fernández-Cañón JM, Granadino B, Beltrán-Valero de Bernabé D, Renedo M, Fernández-Ruiz E, Peñalva MA, et al. The molecular basis of alkaptonuria. *Nat Genet* 1996;14:19-24.
- Milch RA. Studies of alkaptonuria: inheritance of 47 cases in eight highly inter-related Dominican kindreds. *Am J Hum Genet* 1960;12:76-85.
- Srsen S. Analysis of the causes of the relatively frequent incidence of alkaptonuria in Slovakia. [Article in Slovak] *Cas Lek Cesk* 1983;122:1585-7.
- Goicoechea De Jorge E, Lorda I, Gallardo ME, Pérez B, Pérez De Ferrán C, Mendoza H, et al. Alkaptonuria in the Dominican Republic: identification of the founder AKU mutation and further evidence of mutation hot spots in the HGO gene. *J Med Genet* 2002;39:E40.
- Zatkova A, de Bernabe DB, Polakova H, Zvarik M, Ferakova E, Bosak V, et al. High frequency of alkaptonuria in Slovakia: evidence for the appearance of multiple mutations in HGO involving different mutational hot spots. *Am J Hum Genet* 2000;67:1333-9.
- Vilboux T, Kayser M, Introne W, Suwannarat P, Bernardini I, Fischer R, et al. Mutation spectrum of homogentisic acid oxidase (HGD) in alkaptonuria. *Hum Mutat* 2009;30:1611-9.
- 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.
- La Du BN. Alkaptonuria. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2109-23.
- Goldsmith L. Disorders of metabolism. In: Fitzpatrick T, Arthur E, Wolff K, Irwin F, Frank A, editors. *Dermatology in General Medicine*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill Book Co; 1987. p. 1642-6.
- Reddy DR, Prasad VS. Alkaptonuria presenting as lumbar disc prolapse. A case report and review of the literature. *Spinal Cord* 1998;36:523-4.
- Emel E, Karagöz F, Aydın H, Hacısalihoglu S, Seyithanoğlu MH. Alkaptonuria with lumbar disc herniation. A report of two cases. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25:2141-4.
- Choudhury R, Rajamani SS, Rajshekhar V. A case of ochronosis: MRI of the lumbar spine. *Neuroradiology* 2000;42:905-7.
- Farzanna A, Ghaffar S, Hadidchi S. Alkaptonuria and lumbar disc herniation. Report of three cases. *J Neurosurg* 2003;98(1 Suppl):87-9.
- Gürkanlar D, Daneyemez M, Solmaz I, Temiz C. Ochronosis and lumbar disc herniation. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:891-4.
- Laskar FH, Sargison KD. Ochronotic arthropathy. A review with four case reports. *J Bone Joint Surg Br* 1970;52:653-66.
- Zannoni VG, Lomtevas N, Goldfinger S. Oxidation of homogentisic acid to ochronotic pigment in connective tissue. *Biochim Biophys Acta* 1969;177:94-105.
- Balaban B, Taskaynatan M, Yasar E, Tan K, Kalyon T. Ochronotic spondyloarthropathy: spinal involvement resembling ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2006;25:598-601.
- La Du BN. Are we ready to try to cure alkaptonuria? *Am J Hum Genet* 1998;62:765-7.