

# İdrarı Siyahlaştıran Hastalık: Alkaptonüri

## Urine Darkening Disease: Alkaptonuria

**Eyüp Aslan, Halûk Yavuz**

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp  
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı Konya, Türkiye

### ÖZET

**Giriş:** Alkaptonüri, tirozin metabolizmasıyla ilgili, karaciğerde bulunan bir enzim olan, homogentisat 1-2 dioksijenazın eksikliği sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Eksikliğin sebebi homogentisik asit oksidaz geninde değişiklik (mutasyon) olmasıdır. Oldukça nadir görülen, otozomal çekinik kalıtım gösteren bir hastalıktır. Çocukluk çağında en sık rastlanan özelliği, idrarın beklemekle siyahlaşmasıdır. Hastalık daha çok 30 yaşından sonra, özellikle eklemelerde yozlaşma, sklera ve kulak derisinde siyahlaşma ve kalp kapaklarında sertleşme ile kendini gösterir. Henüz tam olarak tedavisi olmamakla birlikte nitisinon, etkisi kanıtlanmış tek tedavi seçeneğidir. Ancak tedavinin en uygun başlanma yaşı, ne kadar devam edilmesi gerektiği ve olası yan etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir.

**Olgu Sunumu:** Bu yazıda iç çamaşırında beneklenme ve idrarın siyahlaşması sebebiyle getirilen ve alkaptonüri teşhisi konan 4 yaşında bir kız hasta bildirilmektedir.

**Tartışma:** Bu vaka, ilerleyen yaşlarda ciddi etkiler oluşturabilecek hastalığın çocukluk çağında en sık başvuru şikâyeti olan idrarda siyahlaşmaya dikkati çekmek için bildirilmiştir. (*Güncel Pediatri 2010; 8: 78-80*)

**Anahtar kelimeler:** Alkaptonüri, artrit

### SUMMARY

**Introduction:** Alkaptonuria is a disease caused by deficiency of homogentisate 1-2 dioxygenase, which is associated with tyrosine metabolism in the liver. Deficiency of this enzyme is caused by mutation in homogentisic acid oxidase gene. This is a rare otosomal recessive disease. The most prominent symptom in childhood is darkening of urine in a few hours. Arthritis, ochronotic pigmentation in sclera and ear and degeneration of mitral or aortic valves are the characteristics of this disease, which are usually seen in older than thirty-year-old people. There is no curative therapy, but nitisinone is the only currently used drug in this disease. However, there is no definite information about when this treatment should be started how much time is needed for this treatment to be carried on, and what probable side-effects can occur.

**Case Report:** We reported a 4-year-old girl patient diagnosed as alkaptonuria who had underclothes coloration and darkening urine.

**Conclusion:** We aim to highlight to darkening urine which is the most encountered manifestation of alkaptonuria in childhood. Alkaptonuria may cause serious complications in the future. (*Journal of Current Pediatrics 2010; 8: 78-80*)

**Key words:** Alkaptonuria, arthritis

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Eyüp Aslan  
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
42080, Akyokuş,  
Konya, Türkiye  
Tel.: +90 332 223 6346  
E-posta: doktor\_eyup@myynet.com

**Geliş Tarihi/Received:** 21.10.2009

**Kabul Tarihi/Accepted:** 28.04.2010

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

## Giriş

Alkaptonüri, tirozinin yıkılması ile ilgili, karaciğerde bulunan bir enzim olan homogentisat 1-2 dioksijenazın eksikliği sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Eksikliğin sebebi homogentisik asit oksidaz (HAO) geninde değişiklik (mutasyon) olmasıdır (1). Bu enzim, homogentisik asidin (HA) maleilasetik aside dönüşümünü sağlamaktadır (Şekil 1).

Enzim eksikliği sonucu HA vücutta birikir, idrarla fazla miktarda atılmaya başlar. Doku ve idrardaki HA oksijenle karşılaşınca benzokuinona dönüşür. Benzokuinonlar ise melanin benzeri polimerler oluşturur. Melanin benzeri polimerler bilhassa bağ dokusuna yerleşerek okronozis denilen, dokuda kahverengi-siyah renkte koyulaşmaya yol açar.

HA ve ürünlerinin birikmesi, doku renginde siyahlaşma dışında kemik, eklem, omurga ve kalp kapaklarında

bozulma yapar (2). İdrarda siyahlık, sklerada ilerleyici beneklenme ve okronotik eklem bozukluğu karakteristik ve en sık karşılaşılan bulgulardır. Son zamanlarda kullanılmaya başlanan nitisinon başlıca ilacı gibi görünmektedir (3).

Bu yazıda 4 yaşında, idrarda siyahlık, iç çamaşırında siyah beneklenme şikayeti ile başvuran bir kız hastayı sunarak hastalığı gözden geçirmek istedik.

## Olgu Sunumu

Dört yaşındaki kız hasta, iki yıldır idrarda siyahlık ve iç çamaşırında siyah lekelenmeler olması şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Ailesi, çocuğun idrarının ilk yapıldığında normal sarı renkteyken birkaç saat beklediğinde siyah renge dönüştüğünü, bu sebeple çok sayıda iç çamaşırını atmak zorunda kaldıklarını ifade etti.

Ebeveyni birinci dereceden akraba olan olgunun 2 yaşında sağlıklı bir erkek kardeşi mevcuttu. Hastamızın başka bir hastalığı ve sürekli kullandığı ilaç yoktu. Büyüme ve gelişmesi normaldi. Eklemelerde ağrı, şişlik yakınmaları olmayan hastanın muayene bulguları (sklera, cilt, kulak kepçesi, eklemeler dahil olmak üzere) normaldi. Daha önce defalarca yapılmış olan basit idrar tetkiklerinde özellik yoktu. Alkaptonüri öntanısı ile yapılan idrar incelemesinde homogentisik asit tespit edilerek teşhis doğrulandı.

## Tartışma

Olgumuzun getiriliş sebebi olan idrar renginde siyahlaşma çeşitli sebeplerle ortaya çıkabilmektedir.



Şekil 1. Tirozin yıkım yolundaki basamaklar

İdrarda arjinol, methemoglobin, fenol (4,5) ve porfobilin (6) türevi maddelerin bulunması, renginde siyahlaşma yapmaktadır. Yine Addison hastalığı, uzun süreli barsak tıkanıklığında ve yaygın malin melanomda melanin benzeri madde üretiminin artması sonucunda da bu bulgu gözlenmektedir (4,5,7). Metabolik alkaloz esnasında α-metildopa kullanılması da sebepler arasında bulunmuştur (7). Homogentisik asidi bulunduran idrar alkali ortamda hızla siyahlaşır (8). İdrarda homogentisik asidin varlığı alkaptonüriyi gösterir.

Alkaptonüri, oldukça nadir (250.000-1.000.000 insanda bir) görülen, otozomal çekinik kalıtılan bir hastalıktır. Doğuştan özümleme (metabolizma) hastalığı tanımının ilk defa kullanıldığı (1908'de) bir hastalıktır (9,10). Milattan 1500 sene öncesine ait bir Mısır mummyasında alkaptonüri olduğu tespit edilmiştir (2).

Hastalık ile ilgili HGO geni 3. kromozomun uzun kolunun 21-23 bölgelerinde bulunmaktadır (9). Bu gende 2002'ye kadar bildirilen hastalık yapıcı değişiklik sayısı 67'dir (2).

Patolojik olarak alkaptonüri, vücutta başlıca eklem kırıkdağı ve kalbi etkiler. Pigment, daha çok kırıkdağta ve onun hücre dışı matriksinde birikmektedir. HA, kırıkdağ hücrelerinin enerji üretimini engeller. Kırıkdağ hücrelerine ve/veya matrikse zehir tesiri yapması sonucu eklem kırıkdağında yozlaşma başlamaktadır. Kırıkdağın siyahlaşması sertleşmesine yol açmaktadır. Kirişlerde de değişik derecede boyanma olmaktadır. Kalpte kapak (bilhassa aort ve mitral) hücrelerinde ve hücre dışı matriksinde pigment artışı olmaktadır. Aort ve büyük atardamarlarda da aynı değişiklikler görülmektedir (11). Phornphutkul ve arkadaşları (2), 2002'de 58 vakayı inceleyerek tabii seyri ile ilgili bir yazı yazdılar. Buna göre vakaların %21'inde teşhis 1 yaşından önce, diğerlerinde ise ortalama 29 yaşında konulmuştur. Teşhis konulma sebebi olarak vakaların %55'inde idrar koyuluğu, %45'inde süregelen eklem ağrısı bulunmuştur. Otuz yaşından büyük hastalar incelendiğinde; bel ağrısının 30 yaşından önce %49, 40 yaşından önce %94 oranında başladığına rastlanmıştır. Bel ve göğüs omurgası ile ilgili belirtiler boyun bölgesinden önce başlamaktadır. Önce omurlar arası disk aralığında daralma, ardından diskte kireçlenme ve son olarak da diskte kaynaşma olmaktadır. Bunların sonucunda hastanın boyunda kısalma, yarıdan çoğunda kamburluk gelişmiştir. Hastaların yarısında 55 yaşından önce en az bir eklem (en çok diz, sonra kalça ve omuz) değiştirilmesi gerekmiştir. Eklem hareket açıklığında azalma en çok kalçada olmak üzere bazı hastalarda görülmüştür. Küçük eklem tutulumu %20'den azında ortaya çıkmıştır. Eklem tutulumu ihtimali 30

yaşından sonra artmakta, erkeklerde daha hızlı gelişmektedir. Sklera ve kulak kıkırdağında renk değişikliği de ancak 30 yaşından sonra belirmektedir. Hastaların %57'sinde kirışlerle ilgili meseleler (topuk kirışinde sertleşme gibi) olmuştur. Hafif darbe ile kas yırtılması, eklemde sıvı toplanması (en çok dizde), sinovit, ligament yırtılması gibi durumlara da rastlanmıştır. Elli sekiz hastanın 16'sında ortalama 64 yaşında böbrek taşı, erkeklerin %30'unda prostat taşı çıkmıştır. Ortalama 50 yaşlarından sonra kalp kapak tutulumu sonucu kireçlenme, kapak yetersizlikleri, aortta genişleme, koronerlere kireçlenme belirmektedir ve sıklığı yaşla artmaktadır. İdrardaki HA miktarı yaş, cinsiyet, eklem tutulumunun zamanı ile orantı göstermemiştir (2).

Alkaptonürinin ciddi belirtileri erişkin dönemde ortaya çıkmaktadır. Çocukluk çağında ilk belirti idrarlarında siyahlaşma ve bebek bezinde siyah lekelenmelerdir. İdrar ilk yapıldığında normal sarı renkteyken birkaç saat içerisinde siyah renge dönüşmektedir (10).

Osler belirtisi olarak adlandırılan sklerada beneklenme ekseri 30'lu yaşlarda beklenir. Fakat 4 yaşında bile görülebileceği bildirilmiştir (9,10). Sklera ve konjonktivada okronotik boyaların birikmesi görmeyi etkilememektedir (12). Fakat ıveğen ön üveitli bir vaka bildirilmiştir (13).

Alkaptonürinin kesin tedavisi yoktur. Tirozin ve fenilalanin düzeyini düşürmek için protein kısıtlaması çoğunlukla yeterli olmamaktadır. Antioksidan etkisinden faydalanmak için kullanılan askorbik asidin yararı konusunda henüz fikir birliği yoktur (3).

Bugün için etkinliği kanıtlanmış olan tek tedavi 2-(2-nitro-4 triflorometilbenzoil)-1,3-sikloheksanedion, kısaca nitisonon tedavisidir. Bu ilaç tirozin yıkım yolunda homogentisat oluşumunu sağlayan 4-hidroksifenil pirüvat dioksigenaz enzimini engelleyerek etki eder (14). Nitisonon'un iki önemli yan etkisi mevcuttur. İlki serum tirozin düzeyini arttırarak gözde kuruluk, batma, ışığa hassasiyet, korneada yozlaşma ve kristal oluşumudur. İkincisi ise suni olarak Tıp 3 tirozinemi meydana getirmektir ki bu hastalığın en sık etkileri beyin üzerinedir. Bu her iki önemli yan etkiden korunmak için hastanın aldığı proteinin kısıtlanması önerilmektedir. Fakat tedavinin en uygun başlanma yaşı, ne kadar sürmesi gerektiği ve olası başka yan etkileri henüz tam

olarak bilinmemektedir (3). Ağrı kesiciler ve eklem, kas, bağ şikâyetleri için cerrahi müdahale gerekebilecek diğer tedavi şekilleridir.

Bu vaka, ilerleyen yaşlarda ciddi etkiler oluşturabilecek hastalığın çocukluk çağında en sık başvuru şikâyeti olan idrarda siyahlaşmaya dikkati çekmek için bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Fernandez-Canon JM, Granadino B, Beltran-Valero de Bernabe D, Renedo M, Fernandez-Ruiz E, Penalva MA et al. The molecular basis of alkaptonuria. *Nat Genet* 1996;14:19-24.
2. Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MP, Bernardini I, Murphey MD, Fitzpatrick DL et al. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med* 2002;347:2111-21.
3. Suwannarat P, O'Brien K, Perry MB, Sebring N, Bernardini I, Kaiser-Kupfer MI et al. Use of nitisonone in patients with alkaptonuria. *Metabolism* 2005;54:719-28.
4. Dündar Y, Aslan R. Hekimlik Temel Eğitiminde Biyokimya-Fizyoloji Laboratuvarı. Afyon: Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları 1998:174.
5. Akkuş İ, Gürbilek M. İdrar analizleri. Akkuş İ. (ed). Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı. İstanbul Öz Eğitim Yayınları 1997:229.
6. Stratta P, Barbe MC, Cappellini MD. A woman with black urine. *Br J Haematol* 2007;137:27.
7. Altmann P, Mansell MA. Black Urine. *Postgraduate Medical Journal* 1980;56:877-8.
8. Henry JB, Lauzon RB, Schumann GB. Basic examination of urine. In: Henry JB (ed). *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 9th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p.414.
9. Peker E, Yönden Z, Söğüt S. From darkening urine to early diagnosis of alkaptonuria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:700-2.
10. Verma SB. Early detection of alkaptonuria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:189-91.
11. Helliwell TR, Gallagher JA, Ranganath L. Alkaptonuria-a review of surgical autopsy pathology. *Histopathology* 2008;53:503-12.
12. Ben Rayana N, Chahed N, Khochtali S, Ghorbel M, Hamdi R, Rouis M et al. Ocular ochronosis a case report. *J Fr Ophtalmol* 2008;31:624.
13. John SS, Padhan P, Mathews JV, David S. Acute anterior uveitis as the initial presentation of alkaptonuria. *J Postgrad Med* 2009;55:35-7.
14. Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmanson O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinaemia type 1 by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992;340:813-7.