



Endogene ochronosis

R. Ottevanger¹, R. van Doorn², A. Leeman²

De casus: Een 59-jarige patiënte presenteerde zich op onze polikliniek in het LUMC na een verwijzing door de oogarts. Zij was aldaar gezien in verband met conjunctivale pigmentaties van het rechteroog die de afgelopen tijd in omvang leken toe te nemen. Er bestond bij de oogarts verdenking op conjunctivaal melanoom en er werd een diagnostische excisie verricht. Patiënte meldde echter ook pigmentaties op de huid te hebben opgemerkt.

Patiënte vertelde ons sinds ongeveer 10 jaar verkleuringen bij de ogen, de vingers, de vingernagels en de oren te hebben opgemerkt. Zij had hiervoor nooit eerder een therapie en heeft ook geen over-the-counter geneesmiddelen geprobeerd, of voorafgaand aan het ontstaan van de huidafwijkingen gesmeerd. Zij had een blanco voorgeschiedenis behoudens een basaalcelcarcinoom op de neusrug in 2021 waarvoor zij Mohs chirurgie onderging, en status na enkele banale infecties (urine-weginfectie, bovenste luchtweginfectie) waarvoor zij gedurende haar leven wel eens antibiotica had gebruikt. Bij tractus anamnese kwamen alleen gewrichtsklachten van de knieën en rug zonder tekenen van artritis aan het licht. Bij navraag vermeldde zij al haar leven lang donkergekleurde urine te hebben. Er waren geen mensen in de familie met vergelijkbare klachten.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij aan de mediale zijde van de conjunctivae van beide ogen matig scherp begrensde, lenticulaire blauwgrijze maculae. Ook ter plaatse van de scapha

van beide oren werden slecht afgrensbare grijze maculae gevonden. Er waren op de laterale zijde van de pollux en digitus II van de rechterhand vijf en op de laterale zijde van digitus II van de linkerhand één lenticulaire ronde tot ovale matig scherp begrensde blauw-grijze maculae met ter plaatse lichte hyperkeratose te zien. Het proximale gedeelte van de nagels van digitus III-V van de rechterhand waren tevens deels blauwgrijs gekleurd.

Op basis van de distributie van de blauwgrijs gekleurde maculae werd endogene ochronosis overwogen als oorzaak. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan andere vormen van dyschromia cutis zoals exogene ochronosis bij hydrochinton gebruik, hyperpigmentatie door minocycline, gelokaliseerde argyria door zilverzoutenstapeling, of chrysiasis door goudzoutenstapeling. Patiënte bleek echter niet aan exogene stoffen die hyperpigmentatie kunnen veroorzaken te zijn blootgesteld.

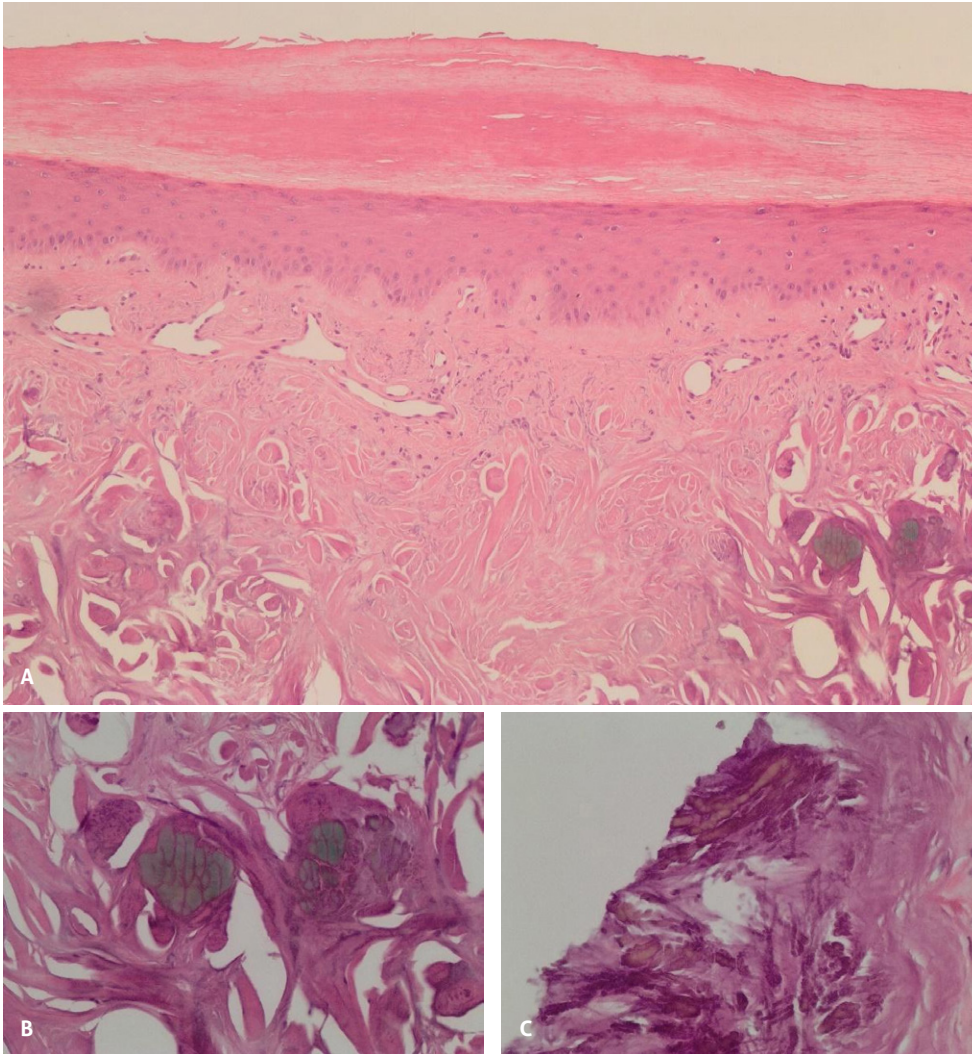
Er werd een oriënterend bloedonderzoek verricht dat geen



Figuur 1. Blauwgrijze verkleuringen aan digiti, oren en nagels van de handen.

¹ Aios Dermatologie, Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum



Figuur 2. Huidbiopt met wanordelijk gerangschikte collageenbundels en olijfgroene deposities in de dermis (overzicht in a, detail in b) en okergele deposities in het shave biopt van de conjunctiva (c)

afwijkingen in bloedbeeld, geen verhoogde ontstekingsparameters, hyperglycaemie, gestoorde lever- of nierfunctie liet zien. Een urinesediment toonde geen afwijkingen. Ook werd een deel van de urine overnacht bewaard, waarbij de volgende dag een ietwat doch niet opvallende donkere verkleuring van de urine opviel. Een biopt genomen van een gepigmenteerde macula van de vinger liet in de dermis een uitgebreide zwelling van wanordelijke collageenbundels met regelmatige centraal basofiele korreling zien, met oppervlakkig in de dermis tevens gefragmenteerde elastine vezels en olijfgroene deposities.

Ook het shave biopt van de oogarts toonde grof collageen met een wat basofiel korrelig aspect en in dit materiaal werden op een aantal plaatsen uitgebreide deposities van okergeel tot olijfgroen deels amorf en deels brokkelig materiaal gezien, wat typisch is voor ochronosis. Tot slot werd serum ingestuurd voor DNA-diagnostiek naar mutaties in het *HGD*-gen zoals kan worden gevonden bij endogene ochronosis. De ingezette gendiagnostiek bevestigde dat het ging om een endogene ochronosis met een homozygoot aangetoonde sequentievariant (c.502G>A p.(Glu168Lys)) in het *HGD* gen welke hoogstwaarschijnlijk pathogeen is. [1]

BESPREKING

Endogene ochronosis is een blauwzwarte tot bruinzwarte verkleuring van bindweefsel veroorzaakt door een stapeling van homogentisinezuur. Het is het gevolg van alkaptonurie, een zeldzame autosomaal recessief overervende afwijking waarbij door een mutatie in het *HGD* gen tyrosine niet volledig kan worden afgebroken. [2] Tyrosine wordt via een reeks enzymatische reacties afgebroken tot een product dat door het lichaam kan worden uitgescheiden. Bij mensen met alkaptonurie wordt één van de bij dit proces betrokken enzymen, namelijk homogentisinezuur oxidase, geïnactiveerd. Hierdoor kan het tussenproduct homogentisinezuur niet verder worden afgebroken en zullen serumniveaus van homogentisinezuur, ook wel alkaptonen genoemd, stijgen en vervolgens polymeriseren en oxideren in kraakbeen en andere weefsels. Op jonge leeftijd kunnen ouders opmerken dat de urine van een kind met alkaptonurie donker tot zelfs zwart verkleurt in de luier. Verkleuring van de huid of kraakbeen kan worden gezien op elke leeftijd, maar presenteert zich vaak vanaf het 30^{ste} tot 40^{ste} levensjaar. Botafwijkingen, zich presenterend als rugpijn en pijn aan grote gewrichten, kunnen met een röntgenfoto worden aangetoond. Ook klachten van pezen en klepafwijkingen aan het hart kunnen worden gezien. [3] Cardiale

afwijkingen betreffen meestal mitralisklep of aortaklep verharding en calcificaties, en kunnen met echocardiografie in beeld worden gebracht.

De diagnose wordt gesteld op basis van de distributie van de blauwgrijze maculae, de positieve familieanamnese, urineonderzoek, histopathologische veranderingen in het huidbiopt en DNA-onderzoek. Een huidbiopt kan de karakteristieke verzameling van okergeel tot geelbruin pigment in de dermis tonen. Het pigment wordt gezien in architectonisch afwijkende collageenvezels of elastinevezels. Daarnaast kan korrelig pigment worden gezien in macrofagen, endotheelcellen, het basaalmembraan van de epidermis en huidadnexen.

Behandeling van endogene ochronosis is voornamelijk gericht op het tegengaan van de vorming van nieuwe deposities. Een hoge dosering van vitamine C oraal dagelijks voor ten minste 6 maanden heeft wisselende resultaten laten zien. Daarnaast is gebruik van een tyrosine en fenylalanine-arm oftewel eiwit-arm dieet (maximaal 1.3g/kg/dag) om stapeling tegen te gaan beschreven. Nitisinone is een middel dat wordt gebruikt in de behandeling van erfelijke tyrosinemie en kan worden ingezet om het ziektebeloop bij alkaptonurie te beïnvloeden.

[4] Voor de pigmentatie in de huid kan gebruik van een laser (Q-switched ruby) worden overwogen.

LITERATUUR

1. Higashino K, Liu W, Ohkawa T, Yamamoto T, Fukui K, Ohno M, et al. A novel point mutation associated with alkaptonuria. *Clin Genet.* 1998;53(3):228-9.
2. Efridi W, Dhamoon AS. Ochronosis. *StatPearls. Treasure Island (FL)2023.*
3. Turgay E, Canat D, Gurel MS, Yuksel T, Baran MF, Demirkesen C. Endogenous ochronosis. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(8):e865-8.
4. Judd S, Khedr M, Milan AM, Davison AS, Hughes AT, Needham A, et al. The nutritional status of people with alkaptonuria: An exploratory analysis suggests a protein/energy dilemma. *JIMD Rep.* 2020;53(1):45-60.

CORRESPONDENTIEADRES

Rosanne Ottevanger

E-mail: r.ottevanger@lumc.nl