

Artropatía ocrónótica. Caso clínico

A. Willisch, M. Rodríguez-Gómez y L. Fernández-Domínguez

Sección de Reumatología. Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense. España.

La alcaptonuria es un trastorno hereditario del metabolismo de la tirosina y la fenilalanina, de transmisión autosómica recesiva, ocasionado por un déficit de la enzima oxidasa del ácido homogentísico (HGO), que provoca su eliminación excesiva por la orina y la acumulación de pigmentos derivados de éste en el tejido conectivo (ocronosis).

La prevalencia es de 1/200.000, en homocigotos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes y características son la coloración negroparduzca de la orina al alcalinizarla o al contacto con el aire (por oxidación del ácido homogentísico), la pigmentación ocre de escleróticas, piel y pabellones auriculares y la calcificación de los discos intervertebrales en los estudios de imagen.

El diagnóstico se realiza basándose a los hallazgos clínicos, radiológicos y por la determinación de ácido homogentísico en orina, suero y tejidos.

Presentamos un nuevo caso de ocronosis y artropatía ocrónótica de un paciente varón de 60 años, por su rareza y reconocimiento tardío.

Caso clínico

Paciente varón de 60 años de edad, con historia de aproximadamente 15 años de evolución de raquialgias acompañadas de severa limitación funcional de los 3 segmentos vertebrales y gonalgia bilateral mecánica, con derrames articulares recidivantes.

La evolución fue tórpida, con períodos sintomáticos de duración variable, que mejoraban parcialmente con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y fisioterapia.

En los últimos meses presentaba disnea de pequeños/moderados esfuerzos.



Figura 1. Pigmentación ocre de escleróticas.

Exploración

A la exploración destacaba: pigmentación ocre de escleróticas (fig. 1), pabellones auriculares, pulpejos de dedos de manos e hiperpigmentación de axilas; disminución global de la movilidad del raquis en sus 3 segmentos –Schober, 1 cm–; distancia dedo-suelo, 35 cm; expansión torácica, 3 cm, pérdida de la lordosis lumbar fisiológica; limitación dolorosa de la flexoextensión de ambas rodillas y derrame articular en ambas; ACP, soplo pansistólico II-III/VI. Resto de la exploración sin interés.

Pruebas complementarias

Laboratorio: hemograma, bioquímica general (20 parámetros) y elemental de orina sin alteraciones, velocidad de sedimentación globular (VSG): 20; proteinograma, balance fosfocálcico y parathormona (PTH) normales, perfil férrico normal; factor reumatoide (FR) y antígeno de histocompatibilidad (HLA) B-27 negativos; líquido sinovial: 150 células, predominio mononucleares, abundantes cristales de pirofosfato cálcico intra y extracelulares; ácido

Correspondencia: Dr. A. Willisch.
Noriega Varela, 6, 7.º D. 32004 Ourense. España.
Correo electrónico: awillisch@hotmail.com

Manuscrito recibido el 6-6-2003 y aceptado el 2-11-2004.

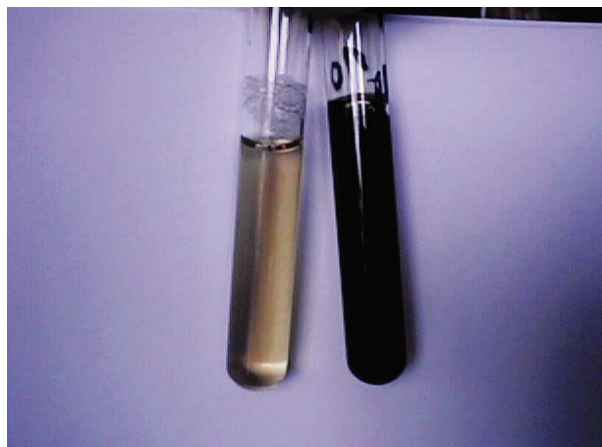


Figura 2. Orina normal y alcalinizada.



Figura 3. Calcificaciones discales en columna dorsal.

homogentísico en orina de 24 h: 1.540 mg/24 h (referencia < 10 mg/24 h.), prueba de alcalinización de la orina positiva (fig. 2).

Radiología: calcificaciones discales múltiples en segmentos dorsal y lumbar (figs. 3 y 4); irregularidad de sacroilíacas.

Otras pruebas: histología de biopsia cutánea: haces colágenos degenerados y homogeneizados, teñidos de color ocre (fig. 5); ecocardiograma, calcificación mitral y estenosis aórtica; sometido a reemplazo valvular, se objetivan depósitos ocre en válvulas protetizadas.

Discusión

La alcaptonuria es un trastorno hereditario del metabolismo de la tirosina y fenilalanina. Fue la primera enfermedad humana en la que se demostró una herencia autosómica-recesiva.



Figura 4. Calcificaciones discales en columna lumbar.

Se caracteriza por un déficit de la enzima oxidasa del ácido homogentísico (HGO)¹, encargada de transformarlo en ácido maleilacetoacético, que como consecuencia ocasiona su eliminación excesiva por la orina y la acumulación de los pigmentos derivados de éste en el tejido conectivo (piel, escleróticas, pabellones auriculares, traquea, válvulas cardíacas y cartílago articular), dando lugar a la ocrónosis².

Suele presentarse en el 50% de los pacientes con alcaptonuria y siempre a partir de la cuarta década de la vida³.

Hasta 16 tipos de mutaciones en el gen de *HGO* humano pueden dar lugar a una pérdida de función de la enzima⁴.

La prevalencia es de 1/200.000, en homocigotos. Los portadores heterocigotos no presentan la enfermedad.

Se ha observado una posible asociación de la alcaptonuria con el HLA B-27⁵.

Dentro del amplio espectro de manifestaciones clínicas destacan, como características, inicialmente la presencia de orinas oscuras o negroparduzcas, que se originan por la oxidación del ácido homogentísico de la orina al contacto con el aire o medio ambiente y que habitualmente no objetiva el paciente, al no precisar de su almacenamiento.

Esto origina el retraso en el diagnóstico. Posteriormente, y pasados los años, aparecen los síntomas y signos patognomónicos de la ocrónosis, consecuencia del depósito de los pigmentos del ácido homogentísico en tejido conectivo, que originan una coloración ocre (de ahí su nombre) de las escleróticas (fig. 1), pabellones auriculares, oído interno, piel, válvulas cardíacas, traquea y cartílagos articulares^{6,7}. La afectación de cartílagos articulares, discos, etc., va a originar la artropatía ocrónica, en sus formas axial y periférica².

La afectación axial, fundamentalmente dorsal y lumbar, también en cervical, se presenta como do-

lor de tipo mecánico, acompañado de limitación funcional (espondilosis ocrónica), con la presencia en la radiología de las características calcificaciones discales múltiples^{2,8}, la afectación de interapofisarias y de sacroilíacas (pinzamiento y esclerosis), es más rara².

En las articulaciones periféricas, sobre todo rodillas, caderas y hombros, se presenta como cuadro de dolor, también de tipo mecánico, por proceso degenerativo del cartílago articular, que puede acompañarse de derrames articulares no inflamatorios. Se puede observar la presencia de cristales de pirofosfato y apatita en el líquido sinovial^{6,7}.

La presencia de calcificaciones y estenosis valvulares cardíacas, por depósito de material ocrónico, es muy frecuente⁹⁻¹¹, con reemplazo valvular en algunos casos¹², como fue el caso del paciente que aquí presentamos.

Se han descrito cálculos prostáticos de color negro¹³.

El diagnóstico se establece basándose en los hallazgos clinicoradiológicos previamente comentados y la determinación de ácido homogentísico en orina y plasma por métodos enzimáticos y colorimétricos específicos¹⁴.

Bibliografía

1. La Du BN, Zannoni VG, Laster L, Seegmiller JE. The nature of the defect in tyrosine metabolism in alkaptonuria. *J Biol Chem* 1958;230:251-60.
2. Resnick D. Alkaptonuria. En: Resnick D, Niwayama G, editores. *Diagnosis of bone and joint disorders*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1981; p. 1620-36.
3. Mateo Bernardo I, Pato Cour E. Enfermedades por depósito, hemocromatosis, ocrónosis, hiperlipidemias y xantomatosis. En: Pascual E, editor. *Tratado de Reumatología*. Vol. 1. Madrid: Aran ediciones, S.A., 1998; p. 1173-88.
4. Beltrán-Valero D, Granadino B, Chiarelli I, Porfirio B, Mayatepek E, Aquaron R. Mutation and polymorphism analysis of the human homogentisate 1,2 dioxygenase gene in alkaptonuria patients. *Am J Hum Genet* 1998;62:776-84.
5. Gaucher A, Pourel J, Raffoux C, Faur G, Netler P, Streiff F. HLA antigens and alkaptonuria. *J Rheumatol* 1977;4(Suppl 3):97.
6. Cobos Soler FJ, Molero Cabrilla R. Ocrónosis: presentación de un caso con afectación multiorgánica incluido pericardio. *An Med Interna* 2002;19:583-5.
7. Ferreiro Seoane JL. Ocrónosis. En: Rotés Querol J, editor. *Reumatología Clínica*. Vol 1. Barcelona: Ed. Espaxs, 1983; p. 225-8.
8. Bywater EGL, Dorling J, Sutor J. Ochronotic densification. *Ann Rheum Dis* 1970;29:563.
9. Kocyigit, Gurgan A, Terzioglu R, Gurgan U. Clinical, radiographic and echocardiographic finding in a patient with ochronosis. *Clin Rheumatol* 1998;17:403-6.
10. Cercek M, Prokselj K, Kozelj M. Aortic valve stenosis in alkaptonuric ochronosis. *J Herat Valve Dis* 2002;11:386-8.
11. Casselman F, Herijgers P, Meyns B, Daenen W. Aortic stenosis in endogenous ochronosis. *J Heart Valve Dis* 1999;8:445-6.
12. Kim YI, Daenen W. Aortic valve replacement in cardiac ochronosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6:625-6.
13. Concepción T, Banares F, Traba ML, Rodríguez de Minon Cifuentes JL. Alkaptonuria, prostatic calculi, and ectopic ureter. *Actas Urol Esp* 1997;21:167-70.
14. Seegmiller JE, Zannoni VG, Laster L, La Du BN. An enzymatic spectrophotometric method for determination of homogentisic acid in plasma and urine. *J Biol Chem* 1961;236:774-7.