

Alcaptonuria

WOLFGANG MUNAR¹ Y ANTONIO IGLESIAS GAMARRA²

Después de haber informado ocho casos de alcaptonuria en la costa norte colombiana, los autores consideran necesario revisar el tema con el fin de aumentar el grado de sospecha diagnóstica de los médicos de esta región hacia la mencionada entidad.

Se revisan los aspectos históricos, genéticos, bioquímicos, estructurales, clínicos, radiológicos y terapéuticos de la enfermedad.

Palabras claves: Acido homogentísico, ocronosis, alcaptonuria.

"... in alkalischer Lösung bei gewöhnlicher Temperature den Sauerstoff begierig zu verschlucken un nannte Zusammengesetzt aus den arabischen alkali un den griegischen káptein, begierig verschlucken".

C. Boedecker, 1859

Introducción

La alcaptonuria es un error genético del metabolismo de los aminoácidos aromáticos tirosina y fenilalanina, que resulta de la ausencia de la enzima oxidasa del ácido homogentísico (AH), con base en el defecto de un gen, probablemente asociado al gen B27 del complejo mayor de histocompatibilidad (1-2)

1. M.D. Profesor del Departamento de Ciencias Básicas Médicas, División de Ciencias de la Salud, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

2. M.D. Internista-Imunológico-Reumatólogo, Director del Departamento de Educación Médica, División de Ciencias de la Salud, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

Teniendo en cuenta lo infrecuente que es la enfermedad en la mayor parte del mundo y la reciente descripción de ocho casos intrafamiliares en la costa norte colombiana (3), presentamos una revisión del tema, con la intención de elevar el grado de sospecha diagnóstica en relación a esta condición.

Historia

En 1977, Stenn y colaboradores (4), informaron haber encontrado datos concluyentes de alcaptonuria en un paciente interesante. Se trataba de la momia de Harwa, un individuo de 30 años que trabajaba en un granero del antiguo Egipto, aproximadamente en el año 1.500 A.C.

En 1584, Scribonius, había descrito, anecdóticamente, el caso de un escolar que eliminaba orina negra. Posteriormente, en 1649, Latisanus comunicaba un caso similar en un niño de 14 años.

Para 1859, Boedecker, estudiaba las características químicas de este tipo de orina y postulaba

en su composición la existencia del "alcapción", una sustancia que capta ávidamente el oxígeno en presencia de agentes reductores o de un pH fuertemente alcalino.

Si bien, Boedecker, postuló la existencia de esta sustancia, nunca logró obtener suficientes cantidades de la misma para identificar su estructura química. Fueron Wolkow y Bauman quienes descubrieron que se trataba del ácido 2, 5-dihidroxifenilacético, al que llamaron ácido homogentísico (AH) por su parecido con el ácido gentísico (5).

Estos autores fueron los primeros en postular y demostrar la relación existente entre la ingesta de aminoácidos aromáticos y el incremento en la eliminación urinaria de AH.

En 1866, Virchow, realizó la autopsia de un individuo de 67 años que presentaba una coloración negruzca en los cartílagos articulares y una artrosis deformante. Al observar estos tejidos al microscopio, pudo detectar la existencia de un pigmento que aparecía de color ocre, por lo que acuñó el término *Ocronosis* para describir esta condición.

Si bien, Virchow, realizó una excelente descripción patológica de la entidad, no hizo ninguna correlación con la alcaptonuria y solo fue en 1902 cuando Albrecht estableció el nexo entre ambos términos. Osler, en 1904, fue el primero en diagnosticar -en vida del paciente- un caso de alcaptonuria con compromiso ocronótico (6).

Todos estos estudios aislados y en ocasiones confusos, sobre una enfermedad tan extraña, produjeron importantes contribuciones al desarrollo de la Medicina. Creemos que las contribuciones de Sir Archibald E. Garrod fueron, a su manera, las más valiosas y las que se adelantaron más a su época.

Garrod, dedicó gran parte de su vida al estudio de la alcaptonuria y a su muerte, acaecida en 1936, había publicado gran número de artículos sobre el tema. Educado como pediatra, laboró en diversos hospitales de Londres a fines del siglo XIX e ini-

Postuló que el error innato causante de la alcaptonuria era tan raro que sólo se manifestaba después de uniones consanguíneas, sobretodo entre primos hermanos (7 - 8). Recopiló y estudió todos los casos de la enfermedad comunicados hasta esa fecha y llegó incluso a postular la existencia de un error enzimático único, genéticamente determinado, como explicación etiológica de la enfermedad, concepto que sólo pudo ser comprobado por la Du en 1958, al estudiar el hígado de pacientes alcaptonúricos y determinar la ausencia de la homogentísico-oxidasa.

Genética y distribución

La mayoría de los casos de alcaptonuria descritos hasta la fecha, parecen representar la herencia de un gen único recesivo autosómico (5), fenómeno postulado por Garrod en 1908 (8) y comprobado por el hecho de que un solo sistema enzimático está afectado en la enfermedad y sólo existe una forma clínica de alcaptonuria (v. después).

En 1932, Hogben y cols. (9), recopilaron todos los casos conocidos de alcaptonuria y pudieron confirmar el carácter recesivo de la enfermedad, observando que más de la mitad de los casos descritos eran producto de enlaces consanguíneos, tal y como Garrod (8) y Bateson y Saunders (10) habían descrito.

Pese al carácter recesivo de la mayor parte de las descripciones, existen casos en los que se ha comprobado transmisión dominante. Un claro ejemplo es el de familia descrita por Pieter, en 1925 (11).

La incidencia de alcaptonuria dentro de la población general es difícil de calcular y en muchos casos depende de la detección de las formas ocrónicas crónicas (12) más que de la incidencia del heterocigoto dentro de una población dada. Hay que tener en cuenta que, en las familias en las cuales se ha informado transmisión directa de alcaptonuria, el número de matrimonios consanguíneos es elevado. Khachadurian y Abu Feisal (13) hallaron un total de siete casos en cuatro generaciones sucesivas con tres uniones endogámicas en una fa-

cios del XX, e introdujo al conocimiento médico el concepto de los errores innatos del metabolismo (dentro de los cuales incluía la alcaptonuria y el albinismo) y el de la especificidad bioquímica de los seres (7).

milia libanesa. Un caso diagnosticado por J. Caballero y amablemente cedido a los autores para su estudio, es precisamente el producto de la unión endogámica de una pareja de libaneses inmigrantes a Colombia (3).

Se piensa que la distribución de casos de alcaptonuria es de 3 a 5 por 1.000.000 de habitantes (14). Sin embargo, existen regiones del planeta donde se observan notables diferencias. En una zona montañosa del este de Slovakia, la cual se haya geográficamente aislada y donde se asentó un grupo reducido de inmigrantes valachianos a fines del siglo XVI, presenta la más alta incidencia de alcaptonuria en el mundo: 1 caso por cada 22.500 nacidos vivos. Diversos estudios realizados en esta zona desde 1967, han permitido demostrar un elevado grado de endogamia y un altísimo coeficiente de consanguinidad en los habitantes de esta región, que han venido mezclándose entre sí desde la época antes mencionada (15-18).

Los autores describieron recientemente (3) siete casos de alcaptonuria en seis generaciones sucesivas de una familia de inmigrantes franceses llega-

dos a Colombia a mediados del siglo pasado. El árbol genealógico presentado en la Fig. 1 permite observar la distribución del heterocigoto, las uniones endogámicas y los casos diagnosticados.

Diversos estudios (1-2, 19) han presentado evidencia que apunta hacia una relación entre el gen B27 y la alcaptonuria. Se sabe que el gen B27 no es el responsable de la síntesis de la homogentísico oxidasa, pero el hecho de encontrarlo en gran proporción en casos intrafamiliares de alcaptonuria, ha llevado a algunos autores a pensar que interviene en el desarrollo de una forma más severa de artropatía ocrónica (1).

Aspectos bioquímicos

El AH es un intermediario normal producido dentro del ciclo metabólico que de fenilalanina y

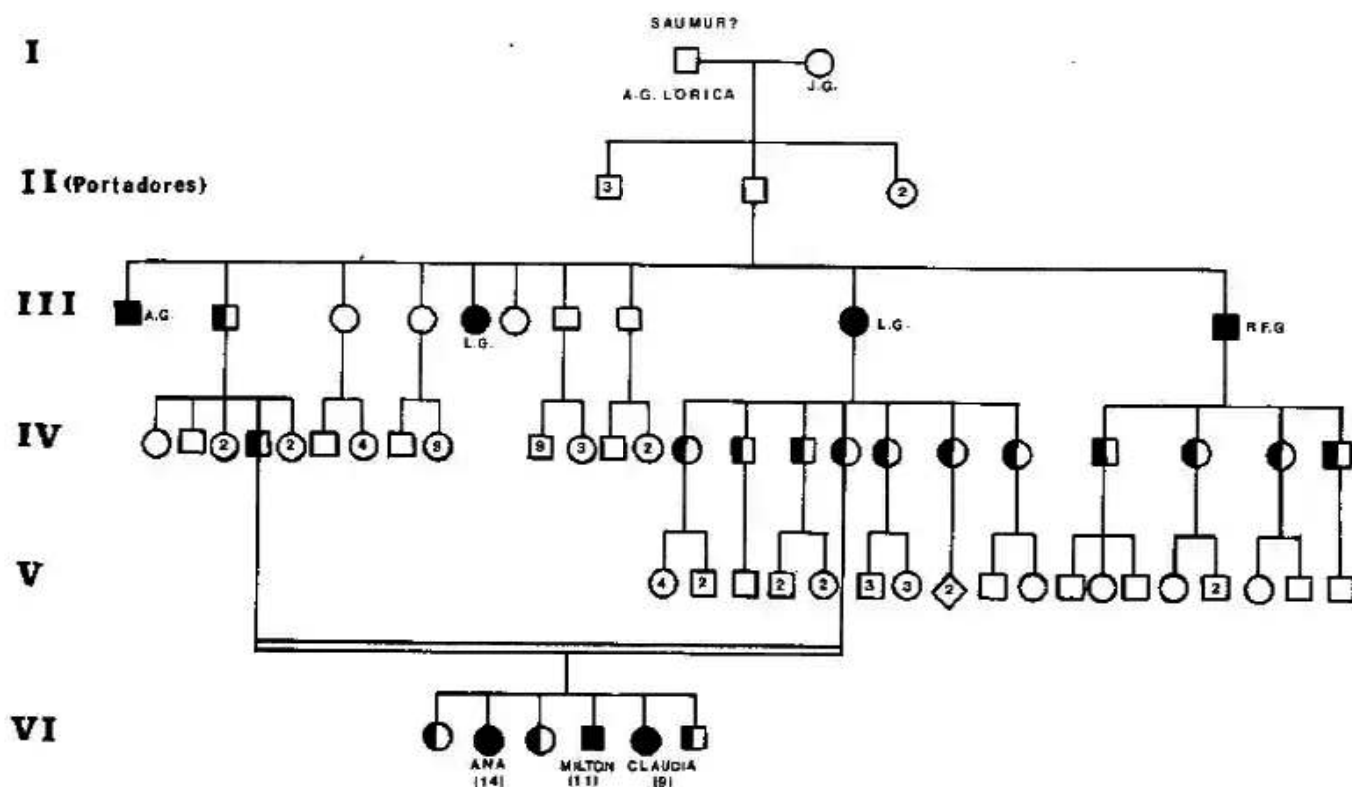


Fig. 1. Arbol genealógico de una familia alcaptonúrica.

tirosina conduce a fumarato y ácido acetoacético en el hígado (fig. 2). En los pacientes alcaptonúricos, no existe la oxidasa del AH, por lo cual ocurre una acumulación lenta y progresiva del mismo, pese a que es una sustancia cuya eliminación por orina es altísima, gracias a un mecanismo de secreción tubular activa, que ha sido demostrado tanto en sujetos normales (a los que se inyecta AH) como en pacientes alcaptonúricos (20).

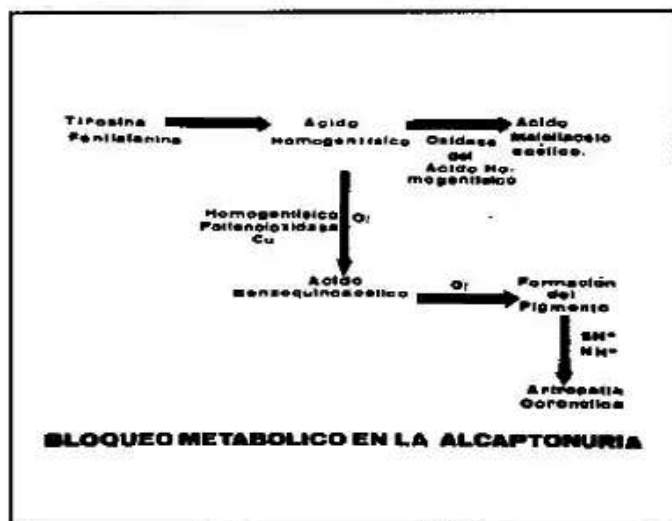


Fig. 2. Esquema que representa el defecto enzimático de la alcaptonuria.

El defecto metabólico de la alcaptonuria se manifiesta desde el nacimiento. Garrod, en un sencillo pero interesante experimento, demostró que el manchado oscuro de los pañales se hacía evidente desde las 38 horas de vida (21).

A partir de este momento, el paciente eliminará AH por orina y sudor durante toda la vida, aunque pequeñas cantidades circulen en el plasma (5-11 microgramos/m) (20). En la orina son cuantificables entre 9, 88 y 49, 62 mmoles/lit (17).

La homogentísico-oxidasa se encuentra normalmente en el hígado y el riñón. En el paciente alcaptonúrico, que no tiene la enzima, se ha detectado el lento pero inexorable depósito de un pigmento derivado del AH, el cual parece sentir una especial afinidad por el colágeno del tejido conectivo, principalmente a nivel del cartílago articular, la piel, las escleras y las válvulas cardíacas. Este fue el fenómeno que Virchow describió en 1866 y al que llamó ocrónosis.

En la piel de los mamíferos se ha descrito la existencia de una polifenoloxidasa, que parece ca-

talizar la oxidación parcial de AH hacia un pigmento polimerizado que pertenece al grupo de las p-quinonas. El ácido benzoquinooacético ha sido identificado como metabolito intermediario en este proceso.

Se ha podido observar que la estabilidad del colágeno es mantenida mediante enlaces cruzados establecidos entre residuos de hidroxilisina presentes en las cadenas del colágeno. El colágeno tipo I, que se encuentra en la dermis, presenta 5, 8 residuos de lisina por cada 1000 aminoácidos (24), mientras que el colágeno tipo II, posee 14 lisinas por 1000 aminoácidos. Este último es el colágeno que se encuentra en los cartílagos (26). Ambos tipos de colágeno se afectan en la alcaptonuria.

Se ha observado, también, que diversos carbohidratos (galactosa y glucosilgalactosa) forman enlaces sulfidrilos con los residuos de hidroxilisina que aumentan notablemente la estabilidad del colágeno.

Se ha propuesto algunas explicaciones respecto a los efectos que, a largo plazo, genera el AH o sus derivados polimerizados sobre el colágeno. Por un lado, se ha podido observar que las p-quinonas forman productos de adición con los grupos sulfidrilos y con los residuos de lisina (22-23). Por otro lado, y gracias a los elegantes estudios de Murray (26) se pudo demostrar la inhibición *in vitro* y en cultivos de tejido de la enzima lisil-hidroxilasa debido a la acción directa del AH.

La lisil-hidroxilasa es una oxigenasa de acción mixta necesaria para oxidar los residuos de lisina presentes en el colágeno, y transformarlos en hidroxilisina, la cual es responsable de la formación de los enlaces cruzados que estabilizan al colágeno.

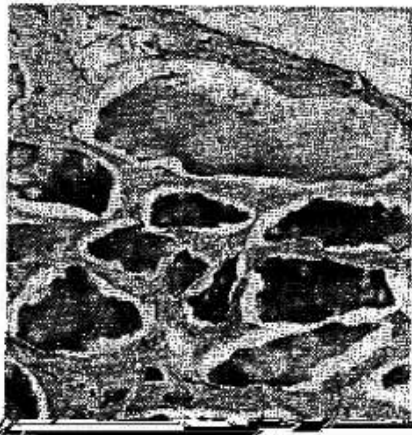
Murray demostró que el AH pasa a través de la membrana celular del fibroblasto del embrión de pollo e interfiere con la hidroxilación de la lisina, lo que, a la postre, se traduciría en una lesión en la estabilidad del colágeno. Se explicaría de esta manera, la predilección que muestran las complicaciones alcaptonúricas por afectar los tejidos ricos en hidroxilisina.

En el mismo estudio, Murray comprobó que el ácido ascórbico impide la inhibición de la lisil-hidroxilasa por acción del AH, de allí que se haya dado importancia a esta sustancia en el tratamiento preventivo de las complicaciones alcaptonúricas.

Aspectos estructurales

Desde la primera descripción que Virchow realizara sobre los aspectos macroscópicos y de microscopía óptica de la ocronosis alcaptonúrica, se ha avanzado en el reconocimiento de las lesiones que produce el AH o sus derivados en el tejido conectivo.

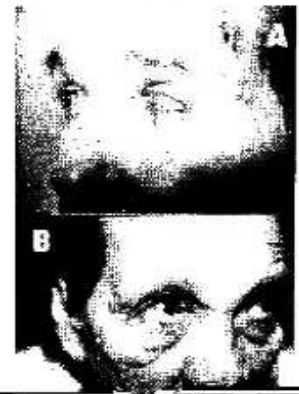
Macroscópicamente, los tejidos afectados se observan de color pardo negruzco. Al microscopio óptico (Fig. 3), típicamente se observa el depósito -inter e intracelular- de un material que aparece de color ocre, difícil de diferenciar de la melanina excepto por su resistencia a la decoloración con peróxido de hidrógeno (6).



deposita alrededor del colágeno y en la matriz del cartílago.

Historia natural de la enfermedad

El caso típico de alcaptonuria se diagnostica en la niñez sea por el manchado de los pañales o por la eliminación de orina que se oscurece al entrar en contacto con el oxígeno del ambiente. Generalmente, ésta es la única manifestación de la enfermedad durante la niñez, aunque se ha llamado la atención hacia otra serie de signos tempranos derivados del depósito prematuro del pigmento ocronótico en algunos tejidos. Estos signos clínicos incluyen pigmentación de las escleras, del cartílago auricular (Fig. 4) y eliminación del pigmento por el sudor y el cerumen (6, 27-31).



Hacia la cuarta o quinta década hacen su aparición los síntomas musculoesqueléticos (28), caracterizados por dolor de intensidad variable -pero siempre progresiva- a nivel de las grandes articulaciones, principalmente rodillas, caderas y hombros. La afección de la columna lumbosacra es también de mucha importancia. Las lesiones de los hombros no son frecuentes en otro tipo de enfermedades articulares degenerativas, siendo este hallazgo de cierta importancia diagnóstica.

Posteriormente, comienza a notarse limitación de los movimientos en las articulaciones afectadas, con pérdida de las curvaturas anatómicas de la columna vertebral y dolor localizado. A medida que la degeneración progresa, se pierde la función articular, siendo más rápido el proceso hacia la anquilosis en las articulaciones que soportan peso o las que se ejercitan más.

Finalmente, existe pérdida completa de la movilidad articular, disminución de la estatura del paciente y contractura en flexión de la cadera y las rodillas, quedando el paciente reducido a la invalidez.

Diagnóstico.

Una vez establecidos los hallazgos clínicos típicos de la alcaptonuria, el diagnóstico se puede confirmar mediante algunas pruebas cualitativas y cuantitativas realizadas en la orina y sangre del paciente.

Basadas en el concepto del alcapton de Boedeker, se dispone de un buen número de pruebas que detectan la presencia de AH en la orina. Todas ellas se basan en la adición de un agente reductor a la orina alcaptonúrica y la observación de cambios en su coloración. Los agentes empleados para tal fin incluyen el hidróxido de sodio al 10% (15), el reactivo de Benedict, el cloruro férrico, el nitrato de plata, y otros (27, 32). También se utiliza la cromatografía de papel.

Si bien la cuantificación de AH en orina y sangre no tienen especial significado clínico, se realiza para hacer un diagnóstico más exacto. Existen para ello, métodos enzimáticos, colorimétricos y de cromatografía.

Hallazgos radiológicos y gammagráficos

En el paciente alcaptonúrico que presenta sin-

tomatología musculoesquelética, los estudios radiológicos son de mucha importancia en el establecimiento del estado de degeneración articular.

A nivel de la columna vertebral, el daño ocurre principalmente en la columna lumbosacra, donde se observa calcificación progresiva del cuerpo vertebral, seguida de disminución del tamaño mismo, aparición de sindesmofitos, calcificación y osificación del disco intervertebral con disminución del espacio intervertebral, degeneración gaseosa en éste y una fusión casi total de los cuerpos vertebrales. Estos hallazgos pueden confundirse radiológicamente con los de una espondilitis anquilosante (3, 27, 28, 33).

Las lesiones radiológicas extraespinales incluyen compromiso de la sínfisis púbica y de las grandes articulaciones, en las cuales se observa disminución del espacio interarticular, con esclerosis, colapso y fragmentación ósea (32). Se ha descrito calcificación, osificación y hasta ruptura tendinosa (6, 28, 33).

De las articulaciones periféricas la que se afecta con mayor frecuencia es la rodilla (32). En la cadera los cambios son indiferenciables de los observados en la enfermedad articular degenerativa idiopática, aunque se han descrito casos que imitan radiológicamente otras entidades, como la artropatía de Charcot (3).

Iglesias y cols. (3, 27) resaltan la importancia de la gammagrafía ósea en la detección temprana de la degeneración articular en estos pacientes, así como en el descubrimiento de lesiones en pequeñas articulaciones.

Tratamiento

Si bien el tratamiento ideal para la alcaptonuria sería el reemplazo (natural o sintético) de la enzima que hace falta, todavía estamos lejos de este medio terapéutico. Por ello, se ha utilizado algunos enfoques preventivos y otros paliativos.

Respecto a los primeros, se está utilizando la vitamina C en dosis de 2-3 gramos por día, teniendo en cuenta su papel demostrado en la inhibición de la acción del AH sobre la lisilhidroxilasa del colágeno. También se ha tratado de emplear la restricción dietética de tirosina y fenilalanina, pero los pacientes, usualmente, no toleran la dieta y en niños es particularmente peligroso su empleo por

posible interferencia con el crecimiento y desarrollo normales.

Las medidas paliativas se usan cuando la lesión crónica alcaptonúrica se establece. En general, el reemplazo articular es la única medida que ofrece algún beneficio a los pacientes con artropatía ocrónica avanzada.

En nuestro grupo de pacientes se está manejando a los niños con medidas preventivas y a dos adultos ha habido que realizar reemplazo total de cadera (3,27).

Referencias

1. GAUCHER, A. et al. Antigene HLA B27 et alcaptonurie. Rev. Rhum. Mal. Osteoartic. 44 (4): 273-277, 1977.
2. POUREL, G. J. et al. HLA Antigen and alcaptonuria. J. Rheumatol., 4 Suppl (3): 97-100, 1977.
3. MUNAR, W. et al. Alcaptonuria y ocrónosis en la costa norte colombiana: presentación de ocho casos. Acta Med. Col., 9 Suppl. (5): 33, 1984.
4. STENN, F. et al. Biochemical identification of homogentisic acid pigment in a ochronotic egyptian mummy. Science, 197: 566-568, 1977.
5. LA DU, B.N. Alcaptonuria. In: STANBURY, J.B. et al. eds. The metabolic basis of inherited disease. 4th ed. New York, McGraw Hill, 1978.
6. LOGROSCINO, C.A. and SACCHETTONI, G. Ocronosi alcaptonurica: Rilievi ultrastrutturali. Arch. Patti Chir. Organi. Mov., 32: 381-398, 1982.
7. BEARN, A.G. and MILLER, E.D. Archibal Garrod and the development of the concept of Inborn errors of metabolism. Bull., Hist. Med., 53 (3), 315-328, 1979.
8. GARROD, A.E. The croonian lectures: Inborn errors of metabolism. III. Alcaptonuria. Lancet, 2: 73-79, 1908.
9. HOGBEN, L.T. et al. The genetic basis of alcaptonuria. Proc. R. Soc. Edimburgh, 52: 264-269, 1932.
10. BATESON, W. and SAUNDERS, E.R. Report of the evolution Committee of the Royal Society (London) 1: 133.
11. PIETER, H. Une famille alcaptonurique. Presse Med., 33: 1310, 1925.
12. BONDY, P.K. and ROSENBERG, L.M. eds. Metabolic control and disease. 8th ed. New York, Saunders, 1980, pp. 1134-1136.
13. KHACHADURIAN, A. and ABU FEISAL, K. Alcaptonuria. Report of a family with 7 cases appearing in four successive generations with metabolic studies in one. J. Chron. Dis., 7: 455-465, 1958.
14. GARNICH, A.D. et al. Alcaptonuria and sucrase isomaltase deficiency in three offsprings of a consanguineous marriage. Acta Vitaminol. Enzymol., 3 (3): 157-169, 1981.
15. NEUWRITH, A. et al. Analysis of alcaptonuria incidence in one region of northwest Slovakia. A preliminary report. Birth Defects, 10 (10): 244-249, 1974.
16. SRSEN, S. Alcaptonuria. Johns Hopkins Med. J., 145 (6): 217-226, 1979.
17. SRSEN, S. et al. Alcaptonuria in the Trencin District of Czechoslovakia. Am. J. Med. Genetics, 2 (2): 159-166, 1978.
18. SRSEN, S. et al. Clinical aspects of alcaptonuria. Vutr. Boles, 21 (5): 42-48, 1982.
19. SRSEN, S. et al. Alcaptonuria and the HLA systems. Cas. Lek. Cesk., 117 (49): 1523-1525, 1978.
20. SEEGMILLER, J.G. et al. An enzymatic spectrophotometric method for the determination of homogentisic acid in plasma and urine. J. Biol. Chem., 263: 774, 1961.
21. GARROD, A.E. About alcaptonuria. Lancet, 2: 1494, 1901.
22. LA DU, B.N. and ZANNONI, V.G. Oxidation of homogentisic acid catalyzed by horseradish peroxidase. Biochim. Biophys. Acta, 67: 281, 1963.
23. STONER, R. and BLIVAISS, B.B. Homogentisic acid metabolism. A 1, 4 addition reaction of benzoquinone - 2 - acetic with aminoacids and other biological amines. Fed. Proc., 24: 656, 1965.
24. BORNSTEIN, P. and KEIZ, K.A. A biochemical study of human skin collagen and the relation between intra - and intermolecular cross - linking. J. Clin. Invest. 43: 1813-1823, 1964.
25. MILLER, E.J. and LUNDE, L.G. Isolation and characterization of the cyanogen bromide peptides from the alfa - 1 - (II) chain of bovine and human cartilage collagen. Biochemistry, 12: 3153-3159, 1973.
26. MURRAY, J.C. et al. *In vitro* inhibition of chick embryo lysylhydroxylase by homogentisic acid. A proposed connective tissue defect in alcaptonuria. J. Clin. Invest. 59: 1071-1079, 1977.
27. INGLESIAS, A. et al. Alcaptonuria. Presentación de un caso. Acta, Med. Col., 6 (3): 295-303, 1981.
28. SCHUMACHER, H.R. and HOLDSWORTH, D.E. Ochrotonic arthropathy. I. Clinicopathological studies. In: TALBOTT, J.H. ed. Seminars in Arthritis and Rheumatism., 6 (3): 207-246, 1977.
29. WYRE, H. W. Alcaptonuria with extensive ochronosis. Arch. Dermatol., 115: 461-463, 1979.
30. WIRTSHAFTER, J.D. The eye in alcaptonuria. Birth Defects, 12 (3): 279-289, 1976.
31. SRSEN, S. et al. Klinická manifestácia alcaptonúrie vo vztahu k veku. Bratisl lek Listy, 77 (6): 662-669, 1982.
32. PUNNAKATA, L. et al. Intermittent alcaptonuria. J. Med. Ass. Thailand., 58 (5): 265-268, 1978.
33. RESNICK, D. Alcaptonuria. In: RESNICK, D. and NIWAYAMA, G. eds. Diagnosis of bone and joint disorders. New York, Saunders, 1981. pp. 1620-1636.