

Artropatía ocrónica: una secuela de alcaptonuria

Pablo David Ramos Murillo ¹, Gabriela Aguinaga Romero, MD, MPH ²

¹ Facultad de Ciencia Médicas, Universidad San Francisco de Quito

² Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador.

Rev Fac Cien Med (Quito), 2016; 41 (1):195-200

Recibido: 04/05/16; Aceptado: 11/05/16

Contacto:

Pablo Ramos

Universidad San Francisco de Quito

pdramosm91@gmail.com

Resumen

La ocrónosis es una secuela de la alcaptonuria (AKU), trastorno hereditario autosómico recesivo causado por la deficiencia de la enzima homogentisato 1,2 dioxigenasa (HGD). Esta patología provoca pigmentación del tejido conectivo por depósito del ácido homogentísico (HGA), incluyendo el cartílago articular, lo cual provoca una artropatía ocrónica (AO). La AO es un trastorno poco común, en Ecuador, se desconoce la tasa de prevalencia de esta enfermedad. Su diagnóstico se lo realiza tardíamente, por lo que el tratamiento efectivo, en la mayoría de casos, consiste en la artroplastia total. Su diagnóstico y tratamiento terapéutico temprano pueden disminuir la incidencia de sus complicaciones. A continuación presentamos el caso de un varón de 61 años con artropatía ocrónica de ambas rodillas y cadera derecha, diagnosticada por examen histopatológico post-operatorio y confirmada a partir de los hallazgos del cuadro clínico.

Palabras clave: Artropatía ocrónica, alcaptonuria, homogentisato 1,2 dioxidasa, ácido homogentísico, artroplastia.

Abstract

Ochronosis is a sequel to the alkaptonuria (AKU), an autosomal recessive inherited disorder caused by deficiency of the enzyme homogentisate 1,2 dioxygenase (HGD). This condition causes pigmentation of the connective tissue by the deposition of homogentisic acid (HGA), including articular cartilage, which causes a ochronotic arthropathy (AO). AO is a uncommon disorder in Ecuador, the prevalence rate of the disease is unknown. Its diagnosis is performed lately, so that effective treatment, in most cases, is the total arthroplasty. Its early diagnosis and therapeutic treatment can reduce the incidence of complications. We present the case of a 61 year old male with ochronotic arthropathy of both knees and right hip, diagnosed by histopathology and postoperative confirmed the findings from the clinical picture.

Keywords: Ochronotic arthropaty, alkaptonuria, homogentisate 1,2 dioxygenasa, homogentisic acid, arthroplasty

Introducción

La ocrónosis es el término utilizado para describir los depósitos de pigmento que se forman en el tejido conectivo en los pacientes con alcaptonuria. Se caracteriza por el depósito del HGA en piel, escleras,

pulpejo de dedos y cartílago. Es una manifestación clínica, de aparición tardía, de la AKU; una enfermedad hereditaria autosómica recesiva poco prevalente con reporte de 1:125,000 hasta 1:1 millón a nivel



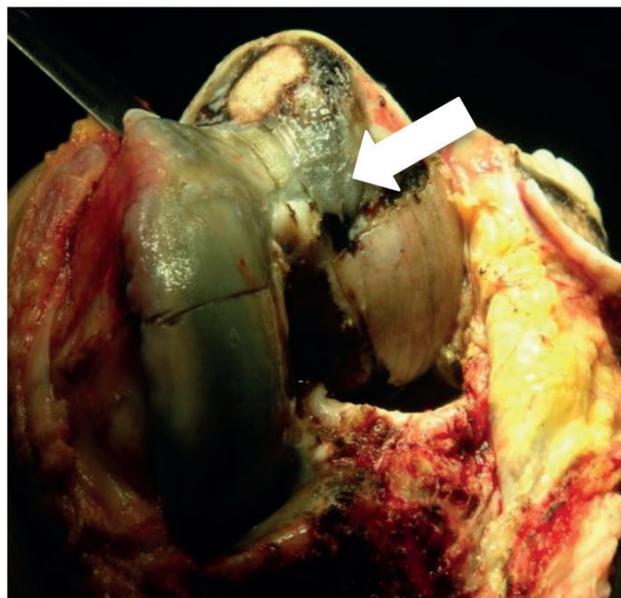
mundial. Es el resultado de la deficiencia de la enzima homogentisiato ^{1,2} dioxigenasa (HGD), involucrada en el metabolismo de la tirosina y fenilalanina. Dicha enzima, encargada de catalizar la conversión del ácido homogentísico (HGA) hacia ácido maleilacetoacético, al encontrarse deficiente da como resultado la acumulación de HGA, y posteriormente ocronosis. La AKU es asintomática en etapas tempranas, teniendo como único síntoma, el oscurecimiento de la orina que suele pasar desapercibido. Entre la tercera y cuarta década de vida, la ocronosis y la AO se vuelven evidentes. Es importante hablar sobre este trastorno por su poca prevalencia a nivel mundial. En Ecuador se desconoce este dato ya sea por falta de diagnóstico o por falta de reporte. Al dar sintomatología en edades avanzadas su diagnóstico se lo realiza tardíamente. En este caso los hallazgos fueron intraoperatorios, al evidenciar pigmentación negruzca del cartilago articular afectado. La nitisinona es un fármaco que reduce los niveles de HGA. Si se lo usa de forma temprana, puede prevenir la AO. Sin embargo, por su falta de diagnóstico su tratamiento final es el reemplazo articular total.

Presentación de caso

Se trata de un individuo de 61 años de edad, masculino, nacido y residente en La Maná, provincia de Cotopaxi. Como antecedentes personales, fue asmático desde la infancia con buen control. Fue sometido

a tenorrafia de tendón rotuliano de rodilla derecha secundario a caída hace 8 años donde se evidenció tejido de características necróticas (grisáceos); reporte histopatológicos con evidencia de tejido conectivo degenerativo, hialinizado y pigmentos de hemosiderina con reacción inflamatoria crónica. Además, antecedente de colecistectomía laparoscópica, 3 años previos a cuadro actual. Como antecedente patológico familiar, papá que fallece de Guillan Barré. Además de historia de consanguinidad, entre padre y madre. Paciente acude por dolor crónico en extremidades inferiores en extremidades inferiores de 3 años de evolución, de aparición progresiva, localizada a nivel de rodillas, bilateral, que en un inicio provoca dificultad para subir y bajar escaleras. Refiere que dolor se intensifica en los últimos meses, imposibilitando la deambulacion. No cede con analgesia ni con terapia física; se irradia a caderas y región lumbar, no se acompaña de edema, eritema o calor en articulaciones. No reporta historia de trauma. Diagnosticado de artrosis de rodillas, es sometido a artroplastia total de rodilla izquierda. Durante el transquirúrgico se evidencia sinovial hipertrófica, apariencia necrótica de cartilago y meniscos. Tejidos osteoarticulares con pigmentación negruzca que se extiende por carillas articulares (Imagen 1). Como resolución del cuadro se colocó prótesis total. En la valoración funcional postquirúrgica inmediata, se constata extensión y flexión completa, estabilidad lateral y anteroposterior además de corrección de varo.

Figura 1. Ocronosis osteoarticular en fémur de rodilla izquierda (fecha)

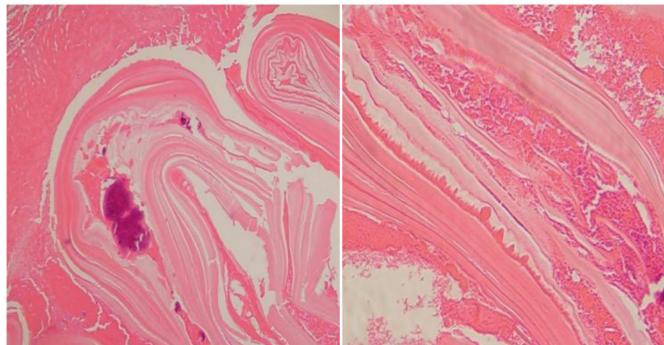


Fuente: Dr Pablo Ramos G.

Se envían fragmentos de tejido para cultivo por sospecha de infección, obteniendo resultados negativos en 48 horas. Además, se remitió tejidos a patología por sospecha de tejido necrótico maligno. Informe histopatológico reporta, evidencia de tejido óseo revestido con cartílago degenerado, y depósito de material no identificable de color negro. En la microscopía se hace evidente acúmulos de pigmento sin atipia (imagen 2). Reporte final informa que el pigmento depositado es un polímero derivado del ácido homogentísico, diagnóstico de ocronosis/alcaptonuria. Con el diagnóstico y después de realizar revisión bibliográfica, se evidencia otros signos característicos de la AKU. Existe la presencia de pigmentación gri-

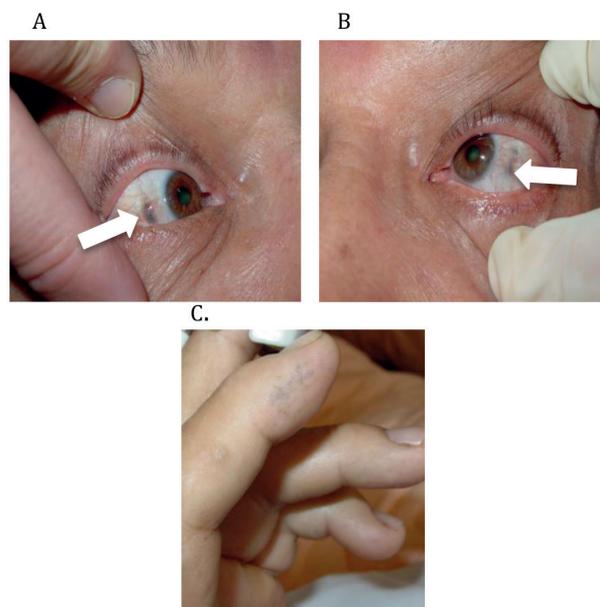
sácea-negra a nivel de dedos de mano, cartílago de orejas y escleras de ambos ojos (Imagen 3). Además, al dejar reposar por 6 horas una muestra de orina, se consiguió el cambio de color de la misma, lo cual contribuyó con el diagnóstico. Tres y seis meses después, se realiza nueva intervención quirúrgica de rodilla y cadera derecha, respectivamente. Reemplazo articular de cadera por presentar fractura subcapital secundaria a caída. De igual forma, se hace evidente tejido osteoarticular de iguales características que las observadas en la cirugía previa (imagen 4). Informes histopatológicos evidencian similares hallazgos que el reporte previo, sin evidencia de malignidad.

Figura 2. Microscopia de tejido cartilaginosa de rodilla izquierda. muestra acúmulos de pigmento marrón-amarillento (flecha) de morfología irregular.



Fuente: Dra Patricia Pontón.

Figura 3. A. Signo de Osler ojo derecho; B. Signo de Osler ojo Izquierdo. C. Pigmento ocronótico en segundo dedo de mano izquierda.



Fuente: Dr Pablo Ramos G.

Figura 4. Cabeza de fémur derecho con ocronosis.



Investigación

La ocronosis es un trastorno metabólico hereditario, tipo autosómico recesivo. Es la primera enfermedad humana reconocida que seguía el patrón hereditario autosómico recesivo Mendeliano descrito por Archibald Garrod en 1902 ⁽¹⁾. Resultado de una alteración en el catabolismo de la tirosina, causado por la deficiencia de la enzima homogentiasiato dioxigenasa. El déficit de HGD ocasiona el aumento de su sustrato, ácido homogentísico ⁽²⁾. Este ácido se deposita en el tejido conectivo donde se polimeriza y da una pigmentación negruzca-azulosa (ocre), secuela de la alcaptonuria ⁽³⁾.

En edades tempranas el mecanismo de aclaramiento renal es eficiente para eliminar el HGA, evitando su acumulación. Con los años, dicho sistema disminuye su eficacia ocasionando que los niveles de HGA se aumenten en el plasma de forma lenta y progresiva, llegando a acumularse para luego depositarse en el tejido conectivo, dando lugar a la ocronosis que se presenta posteriormente en edades avanzadas ⁽⁴⁾.

El cambio del color de la orina, alcaptonuria, es el único hallazgo clínico evidente en edades tempranas ⁽⁵⁾. La orina fresca tiene color normal por lo que el individuo no percibe ninguna alteración ⁽⁶⁾. La sintomatología relevante de este trastorno, se manifiesta a partir de la cuarta década donde las pigmentaciones en el cartílago de las orejas, los dedos y las escleras (Signo de Osler) ⁽⁷⁾. La artropatía, generalmente se inicia en región lumbar, se asemeja a espondilitis anquilosante y constituye uno de los síntomas de mayor

relevancia e incluso característico de la historia natural de la enfermedad. Es el principal causante de que las personas consulten por atención médica ⁽⁸⁾. En las técnicas de imagen, es característico la pérdida de lordosis lumbar, disminución del espacio intervertebral, calcificaciones discales y en algunos casos fusión de los cuerpos vertebrales ^(11, 12).

Los tendones, músculos y ligamentos no quedan exentos de ser afectados. Se ha visto que puede existir ruptura de tendones con mínimos esfuerzos. El estudio de Phornphutkul C, et.al evidenció que de sus 58 pacientes, el 57% (33 personas) tenían hallazgos relacionados a los tendones, incluyendo 12 con engrosamiento del tendón de Aquiles ⁽⁸⁾. Manoj Kumar RV, reporta 3 casos distintos de ruptura espontánea de tendones en pacientes con ocronosis evidente intraoperatoria y diagnosticada de forma retrospectiva ⁽⁹⁾. Estos datos explican el antecedente de tenorrafia que el caso reportado presentó 8 años previos a su cuadro de artropatía.

El diagnóstico de ocronosis es atribuido por la clínica de la enfermedad, principalmente por el antecedente del cambio de color de orina ⁽¹⁰⁾. Además, de los signos antes mencionados. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se da al medir los niveles de HGA ⁽¹¹⁾. Debido a la baja prevalencia y la presentación de los síntomas de AO en edades avanzadas el diagnóstico de ocronosis/alcaptonuria se lo realiza intraoperatorio en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo articular al evidenciar la pigmentación negruzca de los

cartílagos articulares. La rodilla es la articulación que se afecta con más frecuencia afectando hasta un 64% de los casos en pacientes entre 40 a 50 años. La pelvis y articulación sacroiliaca se afecta en un 35% en pacientes mayores a 50 años. Los hombros se afectan en un 43% ⁽¹²⁾.

Diagnósticos diferenciales

Entre los diferentes diagnósticos a considerar al enfrentarse con un caso de artralgia y lumbalgia se incluyen la espondilitis anquilosante, hernia de disco, amiloidosis, artritis reumatoide, artrosis, sinovitis velonodular por la coloración café del tejido sinovial y la enfermedad gotosa.

Tratamiento

No existe una terapia o tratamiento profiláctico definido para este trastorno. El tratamiento es de soporte sintomatológico para minimizar las artralgias. Se basa en cambios en la dieta, fisioterapia y analgésicos. La nitisinona usado para el tratamiento de la tirosinemia tipo 1 se ha visto que disminuye la excreción urinaria de HGA al inhibir a la enzima ácido hidroxifenilpiruvato dioxigenasa, evitando la formación de ácido homogentísico y su posterior acumulación y depósito en tejido conectivo ⁽¹³⁾. Por lo tanto, junto con un diagnóstico temprano, su uso puede ayudar a prevenir o disminuir la aparición de artropatía ocrónica.

Según Hang et.al, consideran que el desbridamiento artroscópico junto a la inyección intraarticular de hialuronato de sodio brindan buenos resultados terapéuticos ⁽¹⁴⁾. Sin embargo, en la revisión de Gil, et.al, se reporta que esta terapia da mejoría temporal, retardando la necesidad de artroplastia articular hasta por 18 meses ⁽¹²⁾. La cirugía de reemplazo articular mejora significativamente el dolor y la función articular en pacientes mayores de 55 años con artropatía ocrónica ^(12, 13, 15). Estos datos concuerdan con el caso reportado donde nuestro paciente también presentó mejoría posterior a los reemplazos articulares pudiendo reincorporarse a las actividades diarias.

Resultado y seguimiento

El paciente presentó buena respuesta a las cirugías realizadas, logrando así, reincorporarse a sus actividades diarias sin ninguna complicación. Cinco años

después, fue diagnosticado de mieloma múltiple; cuadro mortal, llevándolo a fallecer de shock séptico y posterior paro cardio-respiratorio terminal.

Discusión

La artropatía ocrónica es una secuela, de aparición tardía, de los pacientes que sufren de alcaptouria; enfermedad de baja prevalencia mundial. En una revisión global realizada se encontró que aproximadamente 600 casos de AO han sido reportadas desde 1962 hasta 2004 ⁽¹²⁾. Esta dado por la acumulación en el tejido conectivo del HGA, secundario a la deficiencia hereditaria de la enzima HGD. La artralgia es el síntoma principal por el cual acuden a consulta médica. Por su falta de sospecha y conocimiento, no se lo considera dentro de los diagnósticos diferenciales. Por esta razón, no se sospecha de AO hasta evidenciar la pigmentación de tejido articular durante una cirugía de reemplazo articular. La artroplastia es el tratamiento de elección para aliviar sintomatología. Sin embargo, existen tratamientos que no curan la alcaptonuria pero que permiten controlarla; junto con un diagnóstico temprano se puede prevenir el desarrollo futuro de OA. Por esta razón es importante, implementar tamizaje en edades tempranas.

Puntos de aprendizaje

1. AO al ser una enfermedad poco prevalente, su conocimiento es escaso así como los casos reportados. En Ecuador no existe datos sobre la prevalencia de la enfermedad, ya sea por falta de diagnóstico o de reporte. Al no existir sospecha clínica de la enfermedad, su diagnóstico se lo suele realizar intraoperatorio al evidenciar la pigmentación de cartílago articular. La cirugía de reemplazo articular no es un tratamiento curativo, pero alivia significativamente la sintomatología. El implementar técnicas de tamizaje ayudaría a realizar un diagnóstico temprano y la implementación de terapias que disminuirían la incidencia de artritis ocrónica.

Referencias

1. Gallagher J., Ranganath L. and Boyde A. Lessons from rare diseases of cartilage and bone. *Current Opinion in Pharmacology* 2015, 22:107-114.
2. J.A. Gallagher, et al., Alkaptonuria: An example of a “fundamental disease”—A rare disease with important lessons for more common disorders, *Semin Cell Dev Biol* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.02.020>
3. Guillén Mendoza D and Quiroga de Michelena M. Primer caso reporte de alcaptonuria en Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014;31 (4):793-5.
4. Hamdi N, Cooke TDV, Hassan B. Ochronotic arthropathy: case report and review of the literature. *International Orthopaedics (SICOT)* (1999) 23:122-125.
5. da Silva Martins Ferreira AM, Lima Santos F, Castro Costa AM, Pereira Barbosa BM, Reis Rocha RM, Fontes Lebre JF. Osteoartrose do joelho secundária a ocronose – Caso clínico. *Rev Bras Ortop*. 2014;49:675-680.
6. Khaled A., Kerkeni N., et.al. Endogenous ochronosis: case report and a systematic review of the literatura. *International Journal of Dermatology* 2011, 50, 262–267
7. Mukand L, Manoj T, Sandeep K. Alkaptonuric ochronosis. *Orthopedics*. 2014; 37(12):e1141-e1149.
8. Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, Bernardini I, Murphey MD, Fitzpatrick DL, et al. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med* 2002;347:2111-2121.
9. Manoj Kumar RV and Rajasekaran S. Spontaneous tendón ruptures in alkaptonuria. *J Bone Joint Surg Br* 203; 85:83-886
10. Pratibha K, Seenappaand T, Ranganath K. Alkaptonuric ochronosis: report of a case and brief review. *Indian J Clin Biochem*. 2007; 22:158–161. doi:10.1007/BF02913337.
11. Azami A., et.al. Alkaptonuric ochronosis: a clinical study from Ardabil, Iran. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2014; 17: 327–332
12. Gil, J. Et.al. Orthopedic Manifestations of Ochronosis: Pathophysiology, Presentation, Diagnosis, and Management. *The American Journal of Medicine*, Vol 129, No 5, May 2016
13. Salazar Ponce R, Varela RP, Bautista MW, et.al. Ocronosis: descripción de dos casos familiares, reseña histórica y revisión de literatura. *Rev Colomb Reumatol* vol.18 Núm. 4, diciembre 2011, pp. 304-310.
14. Hang X, Jianzhao W, Fuying Ch, et.al. Ochronotic arthritis of bilateral knees: a case report. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(5):8185-8189.
15. O'Brien W, La Du BN, Bunim JJ. Biochemical, pathologic and clinical aspects of alcaptonuria, ochronosis, and ochronoticarthropathy. *Am J Med*. 1963;34:813–38.