



Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>
DOI: <https://doi.org/10.14295/pediatr.v50i4.81>



Reporte de caso

Alcaptonuria: un error innato del metabolismo que desafía la práctica clínica pediátrica

Cristina Muñoz Otero^a, Tatiana Alvarado Carrillo^b, Yulys Redondo Meza^c

^a Medicina Interna pediátrica, Hospital Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

^b Residente Pediatría, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

^c Residente de Pediatría, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 01 de junio de 2017

Aceptado el 03 de diciembre de 2017

Palabras clave:

Alcaptonuria

Errores innatos del metabolismo

Ácido homogentísico.

Keywords:

Alkaptonuria

Inborn metabolism errors

homogentisic acid

R E S U M E N

La alcaptonuria es una enfermedad hereditaria, de carácter autosómico recesivo, que afecta el catabolismo de la tirosina y se caracteriza por la presencia de ácido homogentísico en orina y sangre. En este reporte, se presenta el caso de un paciente diagnosticado con alcaptonuria a los 12 años de edad. Este reporte de caso pone de manifiesto la importancia de tratar temprana y oportunamente a pacientes con esta condición para evitar complicaciones a futuro.

Alkaptonuria: an Inborn Metabolism Error that Challenges Pediatric Clinical Practice

A B S T R A C T

Alkaptonuria is a hereditary disease of autosomal recessive type that affects the tyrosine catabolism and is characterized by the presence of homogentisic acid in both urine and blood. This report presents the case of a patient diagnosed with alkaptonuria when he was already 12 years old. This case report points out the importance of an early and timely treatment of patients suffering from this condition in order to prevent later complications.

*Autor para correspondencia. Yulys Carolina Redondo Meza
Correo electrónico: draredondo@gmail.com

Introducción

La alcaptonuria es una enfermedad rara, con prevalencia mundial de 1 caso por cada 250.000 - 1.000.000 nacimientos, cuyos datos iniciales fueron expuestos por Archibald Garrod (6) en las conferencias Croonian que dictó en 1908 (patrocinadas por la Royal Society de Londres), en las cuales se ocupó de los "errores innatos del metabolismo". La alcaptonuria fue uno de los primeros trastornos descubiertos con base en los principios mendelianos. El primer caso clínico fue encontrado en la momia egipcia Harwa, que dataría aproximadamente del año 1.500 a. C.

La alcaptonuria es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos fenilalanina y tirosina, causado por la deficiencia de la enzima homogentisato dioxigenasa (HGD), que determina la acumulación de ácido homogentísico en sangre y orina. Se caracteriza por el color oscuro de la orina, ocronosis (pigmentación del tejido conjuntivo) y artrosis degenerativa de las articulaciones.

El ácido homogentísico es un compuesto intermedio de la vía de degradación de la fenilalanina y la tirosina hacia el ciclo de Krebs. Es el sustrato de la enzima HGD y, en condiciones normales, es prácticamente indetectable en sangre y orina.

El diagnóstico se basa en la detección de una cantidad significativa de ácido homogentísico en la orina mediante el análisis de espectrometría de masa de cromatografía de gas. La identificación de variantes patogénicas bialélicas en pruebas de genética molecular confirma el diagnóstico y permite el consejo genético de la enfermedad.

No hay una terapia efectiva contra la enfermedad, de manera que el tratamiento de la alcaptonuria sigue siendo paliativo y consiste en dieta baja en proteínas, fisioterapia, cirugía de reemplazo de articulaciones y control del dolor.

Caso clínico

Se trata de un paciente masculino de 12 años de edad quien presentó desde el nacimiento orina oscura evidenciada en el pañal, síntoma que se ha mantenido hasta la fecha. Producto de madre de 27 años de edad, con 3 gestaciones: un parto natural, una cesárea y un aborto; embarazo controlado, antecedente de infección de vías urinarias en el segundo trimestre y serología infecciosa negativa. Nació por cesárea causada por macrosomía fetal; peso al nacer: 4.500 g; talla 53 cm. Requirió estancia en unidad de cuidados intensivos intermedios por riesgo metabólico secundario de hipoglicemia (recién nacido macrosómico). Antecedente de padre con diagnóstico de lipomatosis múltiple familiar, litiasis renal, cardiopatía hipertensiva; de prima materna con cáncer de mama y de abuela materna con hipertensión arterial.

Paciente en seguimiento discontinuo durante sus primeros años de vida, en estudio por trastorno metabólico, gases arteriales con reporte de alcalosis metabólica a los 6 años de edad e hiperamonemia. Se realizó estudio para porfiria con resultados negativos. Recibió tratamiento con carnitina

durante 2 meses, con suspensión voluntaria por olor generado en el sudor tras su uso. Se realizó cromatografía de gases con espectrometría de masas en búsqueda de error innato del metabolismo, encontrándose una elevada excreción de ácido homogentísico en orina, lo cual confirmó el diagnóstico de alcaptonuria.

Discusión

La alcaptonuria es una enfermedad hereditaria, de carácter autosómico recesivo, infrecuente del catabolismo de la tirosina y caracterizada por la presencia de ácido homogentísico en orina, cuyos valores elevados confirman su diagnóstico. Se produce por deficiencia de la enzima homogentisato 1,2 dioxigenasa, encargada de transformar el ácido homogentísico en ácido maleilacetoacético, originando el depósito del primero en diversos tejidos del organismo ricos en colágeno, lo cual se denomina ocronosis. El gen de esta enzima se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 3. Puede estar también relacionado con la presencia de HLA B-27 positivo. Debido a que esta entidad tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, existe un riesgo de recurrencia del 25% en un embarazo subsiguiente, debido a que ambos padres son heterocigotos obligados (portadores asintomáticos).

La alcaptonuria produce la aparición de orina de color negro-pardusca como consecuencia de la oxidación del ácido homogentísico. Clínicamente, se caracteriza por presentar un amplio espectro de manifestaciones ocrónicas, las cuales inician generalmente después de los 30 años de edad, destacándose entre ellas la presencia de una pigmentación oscuro-azulada en pabellones auriculares, regiones malares y escleróticas. A menudo el cerumen es negro y la periferia de la membrana timpánica es gris oscura, comprometiendo a veces la audición en edad avanzada. Igualmente, los pacientes con esta condición pueden desarrollar un cuadro de espondiloartritis en la tercera década de la vida, casi siempre de forma sintomática, que se manifiesta por dolor en la región lumbar. De manera patognomónica se puede evidenciar calcificación y osificación de los tejidos intervertebrales, pudiendo aparecer también articulaciones sacroilíacas no fusionadas y osteofitosis desproporcionalmente escasa. En algunas ocasiones, los pacientes padecen artropatías periféricas, siendo las rodillas, los hombros y las caderas las articulaciones más comúnmente afectadas.

La evaluación cardiovascular puede presentar calcificaciones valvulares, sobre todo en la válvula aórtica o mitral, que han sido relacionadas con el depósito de material ocrónico y pueden producir insuficiencia de las mismas u, ocasionalmente, dilatación aórtica. En la literatura médica sobre el tema, también se ha descrito en ocasiones presencia de cálculos renales y prostáticos.

Aunque diversas modalidades terapéuticas se han investigado (vitamina C, nitisinone, bifosfonatos, entre otras), ningún tratamiento preventivo o curativo está aún disponible. El ácido ascórbico (ASC) es un antioxidante que se cree reduce la conversión de HGA (ácido homogentísico) a BQA (benzoquinón acetato) a través de la oxidación, sin embargo,

hay investigaciones que indican que no afecta la excreción urinaria de HGA. Además, se ha descubierto que aumenta la producción de HGA y su excreción urinaria, contribuyendo a la formación de cálculos de oxalato renales. Un estudio adicional destacó que la vitamina C es un cofactor para 4-Hidroxifenilpiruvato, lo que provoca un aumento de la producción de HGA. De manera que se trata de un tratamiento inadecuado.

Una dieta baja en proteínas no es sostenible a largo plazo para muchos pacientes. Aproximadamente el 6% de las proteínas de la dieta se degrada a través de la vía de HGA, y se requiere una supervisión intensiva con los pacientes más jóvenes, especialmente durante el crecimiento. Además, independientemente de las restricciones a la ingesta dietética de tirosina, es probable que el catabolismo de los tejidos contribuya a la liberación plasmática de HGA. Se sugiere el trasplante de hígado como medio eficaz para erradicar HGA del cuerpo.

Cuando inicia la artritis, el dolor articular puede ser severo, por lo que su manejo debe ser individualizado y controlado a tiempo; se recomienda la terapia física y ocupacional para fortalecer la musculatura y mejorar la flexibilidad. Las cirugías de reemplazo articular (cadera, rodilla, hombro) son opciones terapéuticas, cuando la artritis es significativa, para tratar el dolor más que para mejorar el rango de movilidad. Se recomienda evitar deportes de contacto.

Conclusión

La alcaptonuria es una enfermedad rara que no reduce la esperanza de vida, pero sí afecta significativamente la cali-

dad de vida de los pacientes que la padecen. La mayoría de manifestaciones inician en la edad adulta, por lo cual es importante seguir conociendo y comprendiendo la historia natural de esta enfermedad para intervenir oportunamente desde la niñez, reducir las complicaciones y garantizar bienestar personal y mejores condiciones de salud para el desarrollo integral de quienes la padecen.

REFERENCIAS

1. Inrone WJ, Gahl W. Alcaptonuria. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1454/> (Fecha de consulta: 19 de Diciembre, 2017)
2. Phornphutkul C, Inrone WJ, Perry MB, Bernardini I, Murphey MD, Fitzpatrick DL, et al. Natural History of Alcaptonuria. *N Engl J Med* 2002;347:2111-21
3. Mistry JB, Bukhari M, Taylor AM. Alcaptonuria. Rare disease Review. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25003018> (Fecha de consulta: 19 de Diciembre, 2017)
4. Vilboux T, Kayser M, Inrone W, Suwannarat P, Bernardini I, Fischer R, O'Brien K, Kleta R, Huizing M, Gahl WA. Mutation spectrum of homogentisic acid oxidase (HGD) in alcaptonuria. *Hum Mutat* 2009; 30:1611-9.
5. Ranganath L, Taylor AM, Shenkin A, Fraser WD, Jarvis J, Gallagher JA, Sireau N. Identification of alcaptonuria in the general population: a United Kingdom experience describing the challenges, possible solutions and persistent barriers. *J Inher Metab Dis* 2011;34:723-30.
6. Piro A, Tagarelli G, Lagonia P, Quatronne A, Tagarelli A. Archibald Edward Garrod and Alcaptonuria: "Inborn errors of metabolism". *Genet Med* 2010;12:475-76.