

Ocronosis endógena: descripción de un caso

José L. Díaz-Ramón^a, Begoña Aseguinolaza^a, M.^a Rosario González-Hermosa^a, Ricardo González-Pérez^a, Blanca Catón^b y Ricardo Soloeta^a

^aServicio de Dermatología. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz. España.

Resumen.—La ocronosis endógena o alcaptonuria es una enfermedad autosómica recesiva producida por una insuficiencia de la enzima homogentísica oxidasa. Los individuos afectados excretan altas concentraciones de ácido homogentísico en orina que se oscurece cuando esta es alcalinizada u oxidada. También tiene lugar el depósito de pigmento marrón negruzco en el tejido conjuntivo, que provoca habitualmente, a partir de la cuarta década, las típicas manifestaciones externas de esta enfermedad junto con alteraciones en otros órganos. Presentamos un caso clínico de ocronosis endógena, proceso muy poco frecuente en nuestro medio y detallaremos los aspectos más destacados del caso.

Palabras clave: ocronosis, alcaptonuria, depósito cutáneo de pigmento, elastosis solar, fototipo cutáneo.

ENDOGENOUS OCHRONOSIS: A CASE DESCRIPTION

Abstract.—Endogenous ochronosis or alcaptonuria is an autosomal recessive disease caused by a deficiency of the enzyme homogentisic acid oxidase. Affected individuals excrete high levels of homogentisic acid in the urine, which darkens when it is alkalized or oxidized. Deposits of blackish-brown pigment also occur in connective tissue; this causes, usually starting around the age of 40, the typical external manifestations of this disease, along with disorders in other organs.

We present a clinical case of endogenous ochronosis, a very infrequent disease in our milieu. We will discuss the most noteworthy features of the case.

Key words: ochronosis, alcaptonuria, cutaneous pigment deposit, solar elastosis, skin phototype.

INTRODUCCIÓN

La alcaptonuria u ocronosis endógena es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva muy poco frecuente. Su prevalencia se estima entre un caso por cada 250.000 o 1.000.000 de habitantes^{1,2}. Existe una mayor prevalencia en ciertas poblaciones, como la República Dominicana y en la región Piestany de Eslovaquia, donde se estima en 1:25.000 personas². La ocronosis endógena se caracteriza por la incapacidad de metabolizar el ácido homogentísico provocada por una insuficiencia de la enzima ácido homogentísico oxidasa (AHGO). El ácido homogentísico (AHG) se oxida y se acumula en los tejidos formando polímeros y generando depósitos de pigmento, de composición desconocida y de un aspecto similar a la melánina. Al microscopio, este depósito presenta un color ocre-amarillento que se sitúa generalmente en relación con fibras de colágeno del tejido conjuntivo con características degenerativas elastósicas. El término de ocronosis endógena surge como contraposición a otros procesos con depósitos de pigmento ocronótico, generalmente de origen medicamentoso (p. ej., ocro-

nosis exógena por hidroquinona). El término alcaptonuria hace referencia a la clásica adopción de un color marrón oscuro de la orina al oxidarse y en presencia de álcalis².

Presentamos un caso típico de esta entidad y posteriormente nos centraremos sobre los aspectos clínico-terapéuticos más importantes de ésta.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 64 años de edad, fototipo III, camionero, con antecedentes de abuso enólico, cólicos renales, carcinoma papilar transicional no invasivo de vejiga desde 1995, hombro doloroso con rotura de tendón supraespinoso derecho, y artralgias en la rodilla derecha de aproximadamente 2 años de evolución. Fue diagnosticado de alcaptonuria en 2002 por la presencia de pigmento en ambas escleróticas, y posterior detección de ácido homogentísico urinario y estudio radiológico de columna lumbar.

El paciente fue remitido al Servicio de Dermatología en julio de 2003 por lesiones costrosas localizadas en el pabellón auricular izquierdo. Se realizó una biopsia cutánea con diagnóstico anatomopatológico de queratosis actínica bowenoide que se trató con crioterapia. A la inspección cutánea el paciente presentaba un número elevado de pequeñas pigmentaciones negro-azuladas, moteadas, situadas en el borde lateral del segundo dedo de ambas manos, así

Correspondencia:

José Luis Díaz-Ramón. Clínica D.C. Dermaquir.
Avda. Sabino Arana, 20, 4.º 48013 Bilbao. España.
jld@aedv.es

Recibido el 17 de mayo de 2005.

Aceptado el 14 de julio de 2005.



Fig. 1.—Máculas negro azuladas puntiformes en el borde lateral de ambos dedos.



Fig. 2.—Signo de Osler o pigmentación negruzca de la esclerótica.

como algunas de forma aislada en palmas, y en dorso de dedos (fig. 1). También se podía ver una pigmentación moteada difusa, de color azul-grisáceo, en ambos pabellones auriculares, sobre las zonas cartilaginosas, que eran más ostensibles en la zona de las conchas auriculares y antihélix.

En ambas escleróticas se apreciaban unas pigmentaciones triangulares de color negruzco-azulado-marrónáceo situadas entre la córnea y cantos palpebrales. Estas pigmentaciones son características de esta enfermedad y constituyen el signo de Osler (fig. 2). No se apreciaron lesiones en la mucosa oral, sobre zonas tendinosas o uñas. El paciente refería orina de color normal, pero en la infancia había observado que su orina dejaba manchas oscuras en la ropa interior.

Se tomó, una biopsia de la cara lateral de uno de los índices afectados, y se observó una epidermis discretamente hiperqueratósica y acantósica. En la dermis superficial había una importante elastosis asociada a depósitos de material acelular de color ocre rodeado de una degeneración basófila del colágeno (figs. 3 y 4).

La hematimetría, recuento, fórmula, velocidad de sedimentación globular, y perfil bioquímico fueron normales o negativos. El perfil hepático mostró un leve aumento de transaminasas y gammaglutamiltransferasa, y

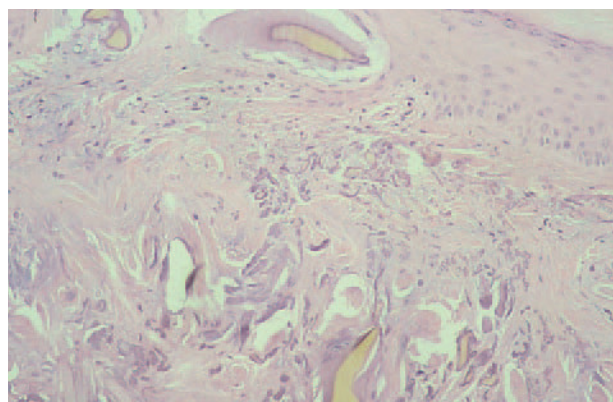


Fig. 3.—Fibras de colágeno irregulares con bordes dentados y fracturadas en relación con cúmulos alargados de pigmento ocre de tamaño grande y pequeño. Algunos en íntima relación con la dermis papilar y epidermis con aspecto de estar en situación previa a su eliminación transepidermica. (Hematoxilina-eosina, $\times 100$.)

en la ecografía se confirmó una esteatosis hepática de probable origen alcohólico. En orina de 24 h se demostró la presencia de ácido homogentísico muy elevado (5.616,0 mg/24 h [$N \leq 10,0$ mg/24 h]). En el estudio radiográfico de la columna lumbar se apreciaron imágenes de osteoporosis difusa, calcificación del ligamento vertebral anterior, osteofitosis anterior, disminución de la altura de las vértebras lumbares y calcificación de todos los discos intervertebrales (fig. 5). La radiografía de la rodilla izquierda mostraba fenómenos de calcificación articular. Se realizó un estudio gammagráfico que demostró la presencia de un refuerzo intervertebral lumbar e imágenes de hipercaptación en la articulación del hombro y de la rodilla. Estos hallazgos gammagráficos en este paciente han sido previamente publicados por Cortés-Hernández et al³. Se instauró tratamiento con complementos de vitamina C, (1.000 mg/día) y el paciente manifestó una discreta mejoría de sus síntomas articulares.

COMENTARIO

La prevalencia de la alcaptonuria es desconocida en España. El gen responsable ha sido localizado en la región 3q21-q23 del cromosoma 3⁴. La AHGO se expresa principalmente en el hígado, el riñón y la próstata. El déficit de actividad de la AHGO impide la transformación de AHG en ácido maleilacetacético. El exceso de AHG, se oxida, se transforma y polimeriza formando el pigmento ocronótico^{2,5}. El pigmento de la ocronosis tiene características similares a la melanina y tiene afinidad por el colágeno de la piel y el cartílago⁶. Se desconoce si este pigmento afecta a la formación de colágeno o si se une al colágeno previamente afectado. En nuestro caso, la deposición de pigmento en una zona atípica para daño actínico apoya más esta primera posibilidad. Sin embargo, este pigmento se

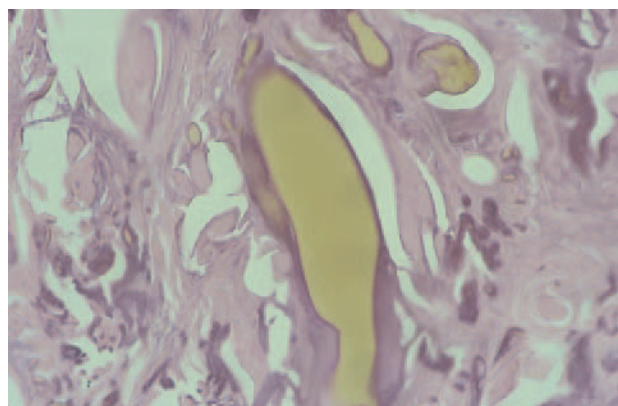


Fig. 4.—Detalle de cúmulos de pigmento de diverso tamaño, el más grande con la forma alargada típica y otras de menor tamaño en íntima relación con las fibras de colágeno de aspecto degenerativo elástico. (Hematoxilina-eosina, $\times 400$.)

describe clínicamente más en zonas de piel fotoexpuesta. También se observa en zonas de piel con mayor densidad de glándulas sudoríparas, lo cual no acontece en nuestro caso¹.

En estudios microscópicos de la piel, el pigmento forma depósitos dérmicos, de color pardo-amarillento, redondeados y alargados en forma de plátano y en estrecha relación con masas de colágeno degenerado. En el caso de la biopsia de nuestro paciente se apreciaron claramente los hallazgos más característicos de esta enfermedad: fibras de colágeno irregulares con bordes dentados y fracturadas en relación con cúmulos redondeados y alargados de pigmento amarillento de diversos tamaños. Sin embargo, no se observaron macrófagos cargados de pigmento en el interior de células endoteliales en células secretoras, ni en la membrana basal de glándulas sudoríparas, hecho descrito también en algunos casos de alcaptonuria. Asimismo se apreciaban grandes depósitos en dermis papilar, lo que indica una probable tendencia a la eliminación transepidérmica en nuestro caso, tal y como se ha descrito en casos de ocronosis exógena⁷. Sin embargo, en esta última las fibras ocres son de pequeño tamaño, están dispuestas de forma dispersa en toda la dermis y no se describe la presencia de grandes fibras ocres en la dermis superior. Al igual que en la forma endógena, también se aprecian pequeños gránulos de pigmento ocronótico en el interior de macrófagos. En los casos inducidos por hidroquinona los macrófagos cargados de pigmento están situados en la dermis superior y habitualmente asociados a escasa melanina en la capa basal epidérmica. En los casos inducidos por antipalúdicos estos macrófagos se sitúan a nivel perivascular y perianexial⁷. La determinación de AHG en orina se considera patognomónica de esta enfermedad (valores normales en orina: $< 0,01$ mmol de AHG por mol de creatinina o $< 10,0$ mg en orina de 24 h)⁸.

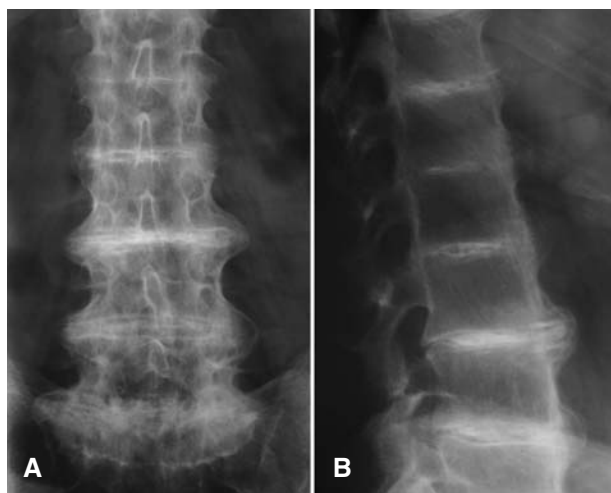


Fig. 5.—Radiografía simple anteroposterior (A) y lateral (B). Estrechamiento y calcificación de las articulaciones intervertebrales. Pérdida de la lordosis fisiológica.

Aunque los primeros signos de esta enfermedad se pueden observar desde edades tempranas, generalmente pasan desapercibidos. Al nacimiento se aprecian orinas oscuras, que normalmente no lo son a la micción inmediata, pero sí al secarse en el pañal, o cuando se limpian los pañales con jabón. También se observa cerumen oscuro negrozco. Durante la pubertad se puede apreciar en ocasiones una pigmentación axilar. Entre los 20 y los 40 años se suele observar pigmentación azul-grisácea mal delimitada en los pabellones auriculares y pigmentación pardo-grisácea de escleróticas (signo de Osler). Otros lugares habituales de pigmentación son la nariz, la frente, las mejillas, el dorso de las manos, las axilas y los genitales. Al igual que en nuestro caso, también se describen pigmentaciones gris-azuladas palmoplantares que podrían ser más características en pacientes con piel más oscura, donde el resto de pigmentaciones cutáneas son menos apreciables⁹, aunque es posible que sea un hallazgo frecuente poco descrito¹⁰. En ocasiones, si la piel es muy fina o presenta claros signos de daño actínico, se puede observar la pigmentación de tendones y cartílagos. También se describe la presencia de pigmento en las uñas y mucosas, incluso en la vaginal¹¹. La pigmentación cutánea se puede acentuar y acelerar en casos de insuficiencia renal como consecuencia de una disminución de la secreción tubular activa del AHG^{1,5,8}.

La artropatía asociada a la ocronosis es de tipo degenerativo y carácter progresivo². Afecta principalmente al esqueleto axial y grandes articulaciones. Los síntomas musculoesqueléticos comienzan en forma de rigidez y dolor lumbar en un 50 % de los casos antes de los 30 años de edad y en casi todos los pacientes antes de los 40⁷. Ocasionalmente se inicia rotura brusca del núcleo pulposo o en forma de monoartritis⁸. El 50 % de los pacientes precisan prótesis articula-

res entre los 55 y 60 años de edad. La afectación tendinosa es frecuente (57%). El depósito de pigmento en tendones conlleva su engrosamiento, y ocasiona tendinitis, calcificación y rotura de éstos⁸. Es muy característico el engrosamiento y la rotura del tendón de Aquiles¹¹.

Los hallazgos radiológicos, como en nuestro paciente, son característicos si no patognomónicos². Hay un estrechamiento progresivo generalizado, calcificación, osificación, e incluso fusión de los espacios intervertebrales⁸. A diferencia de las espondilitis, raramente se afectan las articulaciones sacroilíacas. En casos aislados se han realizado estudios gammagráficos con hallazgos equivalentes a cualquier otra artropatía degenerativa, aunque con algún rasgo característico³.

Las complicaciones urinarias son más frecuentes en varones, donde es típica la formación de cálculos en próstata. También se generan cálculos renales. En la alcaptonuria se deposita pigmento en las válvulas cardiacas, que origina en ocasiones una enfermedad valvular que requiere recambio protésico⁸. Hay indicios que señalan que el depósito de pigmento en los vasos sanguíneos puede acelerar la arteriosclerosis, independientemente de la hipercolesterolemia⁸. La afectación del tímpano y de la cadena osicular del oído medio puede causar una disminución de la función auditiva.

Generalmente, las manifestaciones clínicas son suficientes para la sospecha del diagnóstico. La confirmación diagnóstica la conseguimos mediante el estudio histológico, estudio radiográfico, presencia de antecedentes familiares y, como prueba definitiva, se realiza la determinación del ácido homogentísico en orina, la cual permite detectar esta enfermedad desde el nacimiento.

En la actualidad, la ocronosis endógena no tiene cura, aunque podría ser un buen modelo para una futura terapia de reposición enzimática¹⁰. La mayor parte de los tratamientos en los pacientes con ocronosis giran en torno al tratamiento sintomático de las secuelas (analgesia, tratamiento quirúrgico y prótesis). Se han ensayado tratamientos con dietas restrictivas en proteínas y aminoácidos para disminuir la producción de AHG, pero con escaso éxito por lo dificultoso de su cumplimiento a largo plazo, sobre todo en la edad adulta^{8,13}. Se ha propuesto el empleo de vitamina C, aunque hay dudas con respecto a su eficacia a largo plazo y sus efectos biológicos¹⁴. En estudios preliminares *in vitro* se ha comprobado que el empleo de otros antioxidantes, como la vitamina E y la N-acetil cisteína interfieren con la polimerización del AHG, por lo que podrían demostrar su utilidad en el futuro¹⁵.

Se ha propuesto también el empleo de nitisintona⁸. Este fármaco puede reducir la producción de AHG y

se emplea en la tirosinemia tipo I asociada a una dieta de restricción proteica. Se ha empleado, durante un breve periodo y a dosis bajas, en 2 adultos con alcaptonuria, en quienes se obtuvieron resultados analíticos alentadores⁸. Sin embargo, hay dudas sobre su utilidad y seguridad a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albers SE, Arozena SJ, Glass LF, Fenske NA. Alkaptonuria and Ochronosis: case report and review. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:609-14.
2. Mannoni A, Selvi E, Lorenzini S, et al. Alkaptonuria, Ochronosis and Ochronotic Artropathy. *Semin Arthritis Reum*. 2004;33:239-48.
3. Cortés Hernández J, Ruiz-Oliva Ruiz F, Alonso Colmenares JJ, et al. Artropatía ocrónica: utilidad diagnóstica de la gammagrafía osea en la alcaptonuria. *Rev Esp Med Nucl*. 2004;23:189-92.
4. Granadino B, Beltrán-Valero de Bernabé D, Fernández-Cañón JM, Peñalva MA, Rodríguez de Córdoba S. The human homogentisate 1,2-dioxygenase (HGO) gene. *Genomics*. 1997;43:115-22.
5. Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases. Part II. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:527-44.
6. LaDu BN Jr. Alcaptonuria and ochronotic arthritis. *Mol Biol Med*. 1991;8:31-8.
7. Weedon D. Cutaneous deposits. En: Weedon D, editor. *Skin pathology*. Oxford: Churchill-Livingstone; 1997. p. 367-8.
8. Phornphutukul C, Introne WJ, Perry MB, et al. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med*. 2002;347:2111-21.
9. Vijaikumar M, Thappa D, Srikanth S, Sethuraman G, Nardarajan S. Alkaptonuric ochronosis presenting as palmo-plantar pigmentation. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:305-7.
10. Spenny ML, Suwannarat P, Gahl WA, Cowen E. Blue pigmentation and arthritis in an elderly man. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:122-4.
11. Manoj Kumar RV, Rajasekaran S. Spontaneous tendon ruptures in alkaptonuria. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2003;85:883-6.
12. Gatcliffe TA, Soto-Wright V, Kasznica J. Vaginal hyperpigmentation due to ochronosis *Obstet Gynecol*. 2003;101:1006-8.
13. De Haas V, Carbasius Weber EC, De Klerk JB, et al. The success of dietary protein restriction in alkaptonuria patients is age-dependent. *J Inher Metab Dis*. 1998;21:791-8.
14. Lorenzini S, Mannoni A, Selvi E. Alkaptonuria. *N Engl J Med*. 2003;348:14.
15. Chindamo D, Catenaccio M, Lorenzini S, Selvi E, Molineelli M, Marcolongo R. N-acetylcysteine and vitamin E: Their effect on homogentisic acid polymerization: an *in vitro* study. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:269.