

PRESENTACIÓN DE CASOS. REVISIÓN DE LA LITERATURA

# Ochronosis: descripción de dos casos familiares, reseña histórica y revisión de la literatura

## Ochronosis: report of two familial cases, historical overview and review of the literature

Rosa Salazar Ponce<sup>1</sup>, John Londoño P.<sup>3</sup>, Elsa Reyes S.<sup>3</sup>,  
Paola Varela R.<sup>1</sup>, Wilson A. Bautista M.<sup>2</sup>, Claudia M. Guzmán V.<sup>2</sup>,  
Enrique Calvo<sup>5</sup>, Rafael Valle-Oñate<sup>4</sup>

### Resumen

La ocronosis es la manifestación de la alcaptonuria en el tejido conjuntivo, se origina por la alteración en el metabolismo del ácido homogentísico, producto de la mutación autosómica recesiva del gen HGO, en el brazo largo del cromosoma 3 (3q21-23). Es una patología infrecuente, que se caracteriza por la presencia de calcificaciones de los discos intervertebrales y depósito de ácido homogentísico en el tejido conjuntivo y los tendones. Se presentan dos casos compatibles con las características clínicas y radiológicas de ocronosis.

**Palabras clave:** ocronosis, alcaptonuria, calcificación de discos intervertebrales.

### Summary

Ochronosis is the manifestation of alkaptonuria in the connective tissue. It is originated by the alteration in the metabolism of homogentisic acid, a product of autosomal recessive mutation of HGO, gene in the long arm of chromosome 3 (3q21-23). It is a rare disease, characterized by the presence of calcifications in the intervertebral discs and deposit of homogentisic acid in connective tissue and tendons. We present two compatibles cases with the clinical and radiological features of ochronosis.

**Key words:** ochronosis, alkaptonuria, calcification in intervertebral discs.

1. MD, residente del Programa de Reumatología, Universidad de La Sabana, Bogotá.
2. MD, residente del Programa de Reumatología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá.
3. MD, profesor Clínica Universidad de La Sabana. Universidad de La Sabana.
4. MD, profesor, Servicio de Reumatología Hospital Militar Central, Bogotá, Universidad Militar Nueva Granada y Universidad de La Sabana.
5. MD, radiólogo, Universidad Nacional de Colombia.

Manifestamos la originalidad de la conceptualización del trabajo, dejando establecido que aquellos aportes intelectuales de otros autores se han referenciado debidamente en el texto, el que no se ha publicado en ningún medio electrónico ni escrito.

Correspondencia, Dra. Rosa Salazar Ponce: rosaelenasp@gmail.com

Recibido: 8 de junio de 2011

Aceptado: 17 de octubre de 2011

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés al momento de la redacción del manuscrito.

### Introducción

La alcaptonuria fue descrita inicialmente por Garrod en una publicación de 1908, denominada *Errores Innatos del Metabolismo*; desde ese entonces se sabe que se hereda de forma autosómica recesiva, con características propias que la hacen inconfundible: orina de color oscuro, pigmentación de cartílagos, especialmente del pabellón auricular y el ala nasal, y además pigmentación de escleras.

El hallazgo clínico más importante es la llamada artropatía ocrónótica, que se caracteriza por esclerosis de cuerpos vertebrales, osteofitos, puentes óseos y calcificación de los discos intervertebrales. Al ser una patología infrecuente, el diagnóstico es difícil, por lo que se considera importante señalar las características clínicas, la evolución y los posibles tratamientos que podrían beneficiar a los pacientes que padecen esta patología.

### Caso clínico

Mujer de 54 años, natural y procedente de Bogotá-Colombia, con historia de dolor lumbar inflamatorio de 16 años de evolución, calificado en la Escala Visual Análoga (EVA) de 8/10, sin compromiso de fuerza muscular, ni síntomas extra axiales. Había consultado reiteradamente por la misma sintomatología por lo que le realizaron diferentes estudios, sin hallazgos relevantes; es por ello que se decide complementar con resonancia magnética nuclear (RMN) y radiografías de columna lumbar, encontrando signos de osteoartritis. En el 2004, refirió mialgias vespertinas tipo peso y talalgia ocasional, sin rigidez matinal; y al examen se encontraron puntos de fibromialgia 14/18, dolor a la palpación de las articulaciones sacroilíacas, y entesitis dudosa, por lo que se complementó el estudio con HLA B27, el cual fue negativo.

En el año 2007, por las características del cuadro clínico se tuvo la sospecha de que se trataba de una espondiloartritis, pero los estudios de extensión practicados en varias ocasiones no revelaron cambios compatibles con esta patología. A finales del 2008 la paciente consulta nuevamente por dolor lumbar inflamatorio EVA 10/10, artralgia de hombros y parestesias en miembros inferiores, por lo que se solicitan nuevamente paraclínicos, incluyendo HLA B27 que fue negativo, hemograma que es normal, velocidad de sedimentación globular (VSG) de 16 mm/h y radiografía de columna lumbosacra que mostró la presencia de calcificación de discos intervertebrales, por lo que se considera que se trata de una condrocalcinosis por hallazgos en estudios de imagen. En el 2009 se realiza nueva evaluación, encontrando como dato de interés la

emisión de orina oscura desde la infancia y evidencia al examen físico de escleras con mancha marrón, lo que orientó el diagnóstico hacia una ocrónosis.



*Figura 1. Lesión hiperpigmentada elevada de 5 mm de largo por 3 mm de diámetro a 2 mm del limbo córneo escleral, ojo izquierdo.*

*Figura 2. Calcificación de discos intervertebrales.*

## Discusión

El diagnóstico diferencial se basó en el dolor lumbar, que fue el síntoma más relevante durante el curso de la enfermedad de la paciente; al ser crónico se divide en tres grupos: de causa mecánica, no mecánica y de origen visceral<sup>1,2</sup>. Cuando es de características inflamatorias se subdivide en tres categorías: de origen tumoral, infeccioso y espondiloartritis; el dolor de origen tumoral se presenta en un 0,7%, es de inicio insidioso y se confunde fácilmente con espondiloartritis, pero se diferencia ya que el dolor se exacerba durante la noche y más en la segunda mitad de ella, no se altera con cambios de posición o ejercicio, los antiinflamatorios no esteroideos son inefectivos y la limitación funcional de la columna lumbar se desarrolla en un corto período de tiempo, debido a compresión tumoral de rápido crecimiento<sup>3</sup>.

Las causas infecciosas representan el 0,01%, pero no se encontraron datos de laboratorio en la paciente que orientaran hacia esta posibilidad, ya que no presentó fiebre, tampoco elevación de reactantes de fase aguda, leucocitosis o compromiso del estado general que apuntaran a un proceso infeccioso oculto<sup>3</sup>.

El dolor lumbar inflamatorio es el parámetro más importante para el diagnóstico de espondiloartritis, con una probabilidad del 14% si se asocia a cambios de sacroilíitis grado 2 bilateral o grado 3 unilateral, con una sensibilidad del 83% y especificidad del 94%. No se descartó el diagnóstico diferencial en este caso, ya que se tomaron en cuenta ciertos factores: la progresión radiográfica es más lenta en mujeres, formas atípicas de espondiloartritis y asociación con HLA B27 negativo que se puede caracterizar por sintomatología pasados los 40 años. La espondilitis indiferenciada con compromiso axial, pero sin evidencia de sacroilíitis radiológica, se convierte en un reto clínico y depende de la experticia del reumatólogo en discernir esta patología de otras posibles causas, cuando se enfrenta a un dolor lumbar inflamatorio<sup>1-3</sup>.

La ocronosis se encuentra entre las causas menos frecuentes de dolor lumbar inflamatorio con un 0,01%, al igual que la condrocalcinosis

que se caracteriza por depósito de cristales de pirofosfato de calcio dihidratado en fibrocartilago y cartilago hialino articular; es de etiología hereditaria, esporádica e idiopática, en algunas ocasiones asociada a enfermedades metabólicas, presentándose como artritis crónica progresiva, con episodios agudos inflamatorios<sup>2,3</sup>.

La espondiloartritis, la ocronosis y la condrocalcinosis pueden caracterizarse por dolor lumbar inflamatorio crónico, acompañado de degeneración temprana de los discos intervertebrales con calcificación, pero la pigmentación negra de tejidos solo es característica de la ocronosis<sup>4</sup>.

No se tiene evidencia de ácido homogentísico en la orina de la paciente, pero se cuenta con un antecedente familiar clave, al encontrar la presencia de dolor lumbar crónico en su hermano, además de pigmentación azul-marrón del pabellón auricular desde los veinticinco años de edad y cambios en la columna lumbar típicos de artropatía ocronótica; fue sometido a una artroplastia de rodilla, encontrando cartilago de color negro que se desprendía con facilidad; la biopsia fue compatible con ocronosis.

*Figura 3. Pabellón auricular pigmentado.*

*Figura 4. Calcificación de discos intervertebrales.*

*Figura 5. Biopsia de membrana sinovial, con infiltrado mononuclear y agregados cilíndricos de material colagenoso ocre, bandas ocre (ocronosis).*

El término alcapción fue utilizado por vez primera por Boedequer en 1859, en un paciente con un componente reducido en la orina, que más tarde tomaría el nombre de ácido homogentísico, dado por Wolcom y Bauman<sup>5</sup>. En 1866, Virchow fue el primero en utilizar el término ocronosis, al

identificar cartílago negrozco en la autopsia de un paciente con alcaptonuria<sup>5,6</sup>. En 1908, Garrod propuso que la alcaptonuria correspondía a un error innato del metabolismo, heredado de forma autosómica recesiva y era la primera vez que una enfermedad humana se relacionaba con una forma de herencia mendeliana. En 1909 Neubauer completa la vía de degradación de la tirosina que se asocia de forma directa con el trastorno; en 1962 se publicó la primera revisión de casos de alcaptonuria, que incluyó a 604 pacientes desde 1859, de este trabajo se logró estimar la incidencia de la patología de 1/250.000 a 1/1.000.000, excepto en República Dominicana y Eslovaquia en donde la incidencia es de 1/19.000<sup>6</sup>.

En 1958, La Du y colaboradores demostraron la deficiencia de la enzima 1-2 dioxigenasa homogentisato característica de la alcaptonuria. En 1996 Fernández Canon determinó el gen responsable y lo denominó HGO, localizado en el cromosoma 3 (3q21-23), los individuos que son homocigotos expresan la patología, los heterocigotos son portadores sanos<sup>7</sup>. En el 2002 se realizó el segundo trabajo de importancia en 58 pacientes, el cual permitió determinar las características epidemiológicas, manifestaciones clínicas y terapéuticas, ya que se utilizó nitisinona en dos pacientes con resultados alentadores, lográndose disminuir la excreción de ácido homogentísico por orina; pero como efecto adverso se observaron niveles de tirosina elevados en sangre<sup>6</sup>.

En 1981 Antonio Iglesias Gamarra, en Colombia, reportó ocho casos en la costa Atlántica y realizó además una revisión de tema en 1985<sup>8</sup>. En el 2008 Saldarriaga y cols. realizan un reporte de caso denominado espondiloartropatía ocronótica<sup>9</sup>.

En resumen, diremos entonces que la ocronosis es la manifestación en el tejido conjuntivo de la alcaptonuria, defecto de ácido homogentísico, causada por la mutación autosómica recesiva de gen HGO, que se encuentra en el cromosoma 3 (3q 21-23). El ácido homogentísico es un producto intermedio del metabolismo de la fenilalanina y tirosina, su polimerización forma un pigmento oscuro que selectivamente se deposita en el teji-

do conjuntivo, especialmente en el cartílago, volviéndolo débil, frágil y propenso a las fracturas, generando inflamación crónica, degeneración y artrosis<sup>4,5</sup>.

No existe evidencia clara de por qué el ácido homogentísico daña el cartílago y el tejido conjuntivo. Se han postulado tres hipótesis: en ancianos y en individuos con función renal disminuida, se acumula y puede actuar como un potente irritante químico, causando inflamación y degeneración rápida articular; se sospecha que el ácido homogentísico, forma macromoléculas que alteran la estructura normal del cartílago. Otra hipótesis sugiere que no es en sí mismo el ácido homogentísico el que causa la alteración, sino un subproducto de la oxidación, denominado benzoquinacetato; la oxidasa de polifenol HAG es una enzima que se encuentra en la piel y en el tejido conjuntivo, necesaria para catalizar la reacción, se cree que la polimerización del benzoquinacetato genera un pigmento similar a la melanina, que forma macromoléculas que se unen al tejido conjuntivo, alterando los enlaces cruzados de la estructura de estos tejidos, la oxidación produce la formación de radicales libres que generan daño tisular<sup>4,5,10</sup>.

Finalmente la integridad estructural del cartílago puede disminuir por la inhibición de lisilhidroxilasa, una enzima requerida para la formación de residuos de hidroxilisina que son esenciales para la estabilidad de los enlaces cruzados. No está claro cómo ocurre esta inhibición, pero su actividad disminuida está documentada en pacientes con ocronosis; el resultado final es un tejido conjuntivo débil, proclive a fracturas o procesos inflamatorios<sup>11,12</sup>.

El depósito de ácido homogentísico genera pigmento de color negro que se acumula en los tejidos, conocido como ocronosis; podemos observarlo en la orina hasta en un 55% de pacientes al diagnóstico, además de pigmentación de escleras, pabellón auricular y ala nasal. En el estudio de Phornphutkul de 2002, se determinó que la pigmentación de las escleras y el pabellón auricular inicia a los 30 años y se incrementa de forma progresiva a medida que avanza la edad; en las escleras se presenta una mancha marrón, ubi-

cada entre la córnea y el canto interno cerca de la inserción de los músculos rectos, puede ubicarse en la córnea y la conjuntiva sin afectar la visión. En el pabellón auricular se presenta un pigmento azul-marrón que toma la concha, el antihélix y el trago; esta mancha progresa con la edad<sup>6,10</sup>.

La artropatía progresiva es la característica de la ocronosis, el dolor lumbar crónico se presenta en el 60% de los pacientes, cuando el dolor se instaura de forma aguda hay ruptura del núcleo pulposo, se observa disminución del espacio intervertebral, signos de esclerosis, osteofitos, calcificación de discos intervertebrales y puentes óseos, además ruptura de tendones por mínimo esfuerzo<sup>11-13</sup>. Phornphutkul, en el 2002, observó que el dolor lumbar se presentó antes de los 30 años en el 49% de los pacientes, los síntomas de la columna lumbar y torácica precedieron a los de la columna cervical, se encontró cifosis en 31 de los 58 pacientes, el test de Schober menor a 13 cm se presentó en 34 pacientes. El 50% se sometieron a reemplazo articular de cadera, rodilla o de hombro a los 55 años, la progresión de la severidad radiológica fue de cero a los 30 años, y luego lineal a medida que avanza la edad, además fue más agresiva en varones que en mujeres<sup>6</sup>.

El compromiso cardíaco se caracteriza por calcificación del aparato valvular, la edad media en la que se evidenció calcificación de la válvula mitral o aórtica fue a los 54 años, ningún paciente presentó calcificación de arterias coronarias antes de los 40 años, pero el 50% tenía calcificación de arterias coronarias a los 59 años. Los cálculos renales se presentaron a una edad media de 64 años<sup>6</sup>.

El diagnóstico se realiza por los hallazgos clínicos, además de estudios de imagen; la RMN permite detectar engrosamiento de tendones y desgarros asintomáticos, el ecocardiograma muestra la presencia de calcificaciones de válvulas cardíacas y de arterias coronarias, la ecografía y radiografía, cálculos renales y prostáticos<sup>6,14,15</sup>.

Las técnicas de biología molecular son cada vez más empleadas en el diagnóstico definitivo de alcaptonuria, antes de que se presente ocronosis. Se han detectado 63 mutaciones en

106 de los 114 alelos del gen; nuevas técnicas se han desarrollado para la identificación rápida de cinco de estas mutaciones<sup>7,15-17</sup>.

Por el incremento de la reabsorción ósea en la ocronosis, se han detectado anomalías en el metabolismo de la excreción urinaria de colágeno tipo 1N-telopéptido, que se encuentra aumentado en esta condición y serviría para instaurar tratamiento preventivo, con el fin de evitar la aparición de osteopenia y osteoporosis<sup>4</sup>.

En cuanto al tratamiento, hasta el momento es sintomático, basado en fisioterapia y analgésicos; además de reemplazo total de articulaciones comprometidas, se han realizado con éxito suturas de rupturas de tendones debido a la integridad del tejido circundante. Una dieta baja en tiroxina y fenilalanina se ha propuesto para bloquear la producción de ácido homogentísico, pero esto no ha sido probado en ningún estudio clínico. La vitamina C 1g por día, también se ha postulado como posible tratamiento, ya que bloquea la producción de benzoquinoacetato y no se formaría pigmento similar a la melanina pero no existe evidencia clínica de ello<sup>6,18-21</sup>.

La nitisinona, herbicida que inhibe la 4 ácido hidroxifenilpiruvato, de esta forma bloquea la vía de la tiroxina, lo que evita la acumulación de ácido homogentísico. Este fármaco, aprobado por la FDA para el tratamiento de la tirosinemia tipo 1, se utilizó en cinco pacientes en el 2005 a dosis de 1,05 mg dos veces por día, por 15 semanas y se observó que disminuía en un 95% la excreción urinaria de ácido homogentísico<sup>18,22-24</sup>.

En conclusión, la degeneración temprana y la calcificación de discos intervertebrales puede deberse a ocronosis, los métodos diagnósticos actuales permiten detectar cambios en articulaciones y tendones mucho antes que se manifieste clínicamente el depósito de ácido homogentísico. La nitisinona al parecer disminuye el depósito de ácido homogentísico pero se requieren más estudios para determinar su seguridad y eficacia.

### Agradecimiento

Al doctor León Felipe Valencia, Clínica Teletón Universidad de La Sabana, por la corrección de estilo.

### Bibliografía

- González L, Londoño J, Valle-Oñate R. Diagnóstico temprano de las espondiloartropatías. *Rev Colomb Reumatol* 2005;12:241-262.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of Spondyloarthritis International Society Classification. Criteria for axial Spondyloarthritis (part II). *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-783.
- Deng XL, Liu XY, Xu N. Comparative study on low back pain misdiagnosed as spondyloarthropathy. *Clin Rheumatol* 2009;28:893-898.
- Keller JM, Macaulay W, Nercessian OA, Jaffe IA. New developments in ochronosis: review of the literature. *Rheumatol Int* 2005;25:81-85.
- Scriver CR. Garrods Croonian. Lectures (1908) and the charter Inborn Error of Metabolism: Albinism, alkaptonuria, cystinuria, and pentosuria at age 100 in 2008. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:580-598.
- 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.
- Fernández-Cañón JM, Granadino B, Beltrán-Valero de Bernabé D, Renedo M, Fernández-Ruiz E, Peñalva MA, et al. The molecular basis of alkaptonuria. *Nat Genet* 1996;14:19-24.
- Wolfgrang M, Iglesias A. Alcaptonuria. *Salud Uninorte* 1985;2:35-41.
- Saldarriaga N, Tamayo S, Donado J. Espondiloartropatía ocrónica: reporte de un caso. *IATREIA* 2008;21:416-419.
- Balaban B, Taskaynatan M, Yasar E, Tan K, Kalyon T. Ochronotic spondyloarthropathy: spinal involvement resembling ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2006;25:598-601.
- Di Franco M, Coari G, Bonucci E. A morphological study of bone and articular cartilage in ochronosis. *Virchows Arch* 2000;436:74-81.
- Shimizu I, Hamada T, Khalpey Z, Miyanishi K, Hara T. Ochronotic arthropathy: pathological evidence of acute destruction of the hip joint. *Clin Rheumatol* 2007;26:1189-1191.
- Farzannia A, Shokouhi G, Hadidchi S. Alkaptonuria and lumbar disc herniation. *Journal Neurosurgery* 2003;98:87-89.
- Gürkanlar D, Daneyemez M, Solmaz I, Temiz C. Ochronosis and lumbar disc herniation. *Acta Neurochir* 2006; 148:891-894.
- Choudhury R, Rjmani S, Rajshekhar V. A case of ochronosis: MRI of the lumbar spine. *Neuroradiology* 2000;42:905-907.
- Rodríguez JM, Timm DE, Titus GP, Beltrán-Valero De Bernabé D, Criado O, Mueller HA, et al. Structural and functional analysis of mutations in alkaptonuria. *Hum Mol Genet* 2000;9:2341-2350.
- Uyguner O, Goicoechea de Jorge E, Cefle A, Baykal T, Kayserili H, Cefle K, et al. Molecular analysis of the HGO gene mutations in Turkish alkaptonuria patients suggest that the R58fs mutation originated

- from Central Asia was spread throughout Europe and Anatolia by human migrations. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:17-23.
18. Suwannarat P, O'Brien K, Perry MB, Sebring N, Bernardini I, Kaiser-Kupfer MI, et al. Use of Nitisinone in patients with alkaptonuria. *Metabolism* 2005;54:728-749.
  19. Castagna A, Giombini A, Vinanti G, Massazza G, Pigozzi F. Arthroscopic treatment of shoulder ochronotic arthropathy: a case report and review of literature. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006;14:176-181.
  20. Aynac O, Önder O, Turhan AU. Bilateral Hip Arthroplasty for Ochronotic Arthropathy. *Clin Rheumatol* 2000;19:150-152.
  21. Younes M, Mansour A, Neffati F, Zrour S, Bejjia I, Ben Amor A, et al. Ochronosis: report of two familial cases. *Tunis Med* 2011;89:188-191.
  22. Groseanu L, Marinescu R, Laptoiu D, Botezatu I, Staniceanu F, Zurac S, Ionescu R. A late and difficult diagnosis of ochronosis. *J Med Life* 2010;3:437-443.
  23. Naharci MI, Ak M, Bozoglu E, Karadurmus N, Isik AT, Doruk H. An elderly diabetic case of ochronosis with depression and chronic pain. *Endokrynol Pol* 2010;61:710-713.
  24. Tinti L, Spreafico A, Braconi D, Millucci L, Bernardini G, Chellini F, et al. Evaluation of antioxidant drugs for the treatment of ochronotic alkaptonuria in an in vitro human cell model. *J Cell Physiol* 2010;225:84-91.