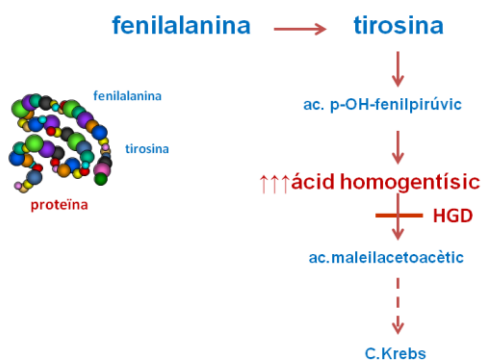


ALCAPTONÚRIA

QUÈ ÉS L'ALCAPTONÚRIA?

L'alcaptonúria és un **error congènit del metabolisme dels aminoàcids fenilalanina i tirosina**, causat per la deficiència de l'enzim **homogentisat dioxigenasa (HGD)**, que determina l'acumulació d'**àcid homogentísic** en sang i orina. Es caracteritza per la **orina de color negre, ocrònosi** (pigmentació del teixit conjuntiu) i **artrosi degenerativa** de les articulacions.

Deficiència d'homogentisat dioxigenasa(HGD)



QUÈ ÉS L'ÀCID HOMOGENTÍSIC?

És un compost intermedi de la via de degradació d'uns aminoàcids (fenilalanina i tirosina) cap al cicle de Krebs. És el substrat de l'enzim HGD i, en condicions normals, és pràcticament indetectable en sang i orina.

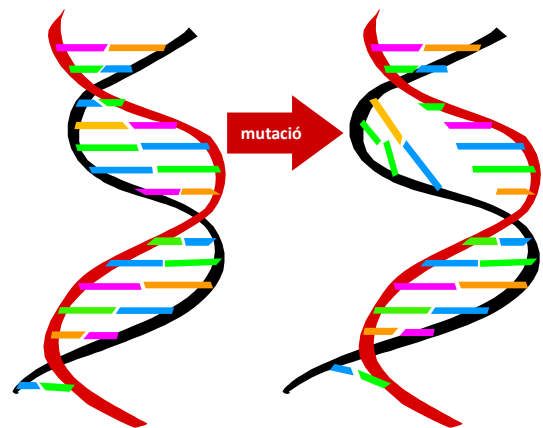
QUAN S'ACUMULA L'ÀCID HOMOGENTÍSIC?

Quan la via catabòlica està interferida per una **deficiència enzimàtica de HGD**, l'àcid homogentísic s'acumula en sang i s'elimina en grans quantitats en l'orina. En contacte amb l'aire l'àcid homogentísic s'oxida i polimeritza, formant el pigment negre **alcaptona**, que dóna color a l'orina dels individus que pateixen aquesta malaltia, a la qual dóna el nom (**alcaptonúria**). L'alcapton es diposita també en teixit conjuntiu (**ocrònosi**), donant-li un aspecte grisenc i causant la seva degeneració. Quan

es diposita en les articulacions causa una **artropatia degenerativa** dolorosa i discapacitant.

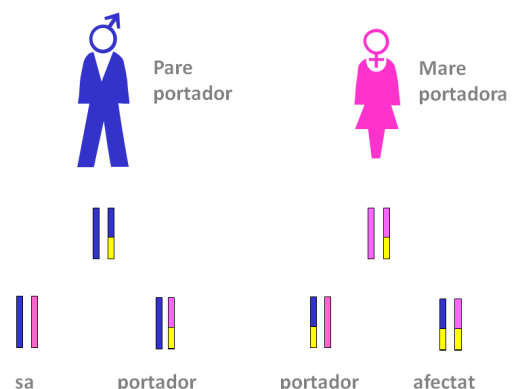
PER QUÈ ES PRODUUEIX UN DEFECTE DE L'ENZIM HGD?

La **deficiència de HGD** es produeix a causa de mutacions (canvis estables i hereditaris) en el gen que codifica aquesta proteïna enzimàtica, el **gen HGO**.



L'alcaptonúria es transmet de forma **autosòmica recessiva**, és a dir, tots dos pares són portadors d'una mutació en el **gen HGO**, encara que no pateixen cap manifestació clínica per això. Si ambdós pares passen al fill un al·lel mutat d'aquest gen, el nen patirà una **alcaptonúria**.

Herència autosòmica recessiva



QUINES SÓN LES MANIFESTACIONS CLÍNIQUES DE L'ALCAPTONÚRIA?

Les manifestacions clíniques són bàsicament les següents:

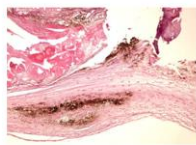
Manifestacions clíniques de l'AKU



Normal Alcaptonúria



ocronosi



Dipòsit tissular de pigment



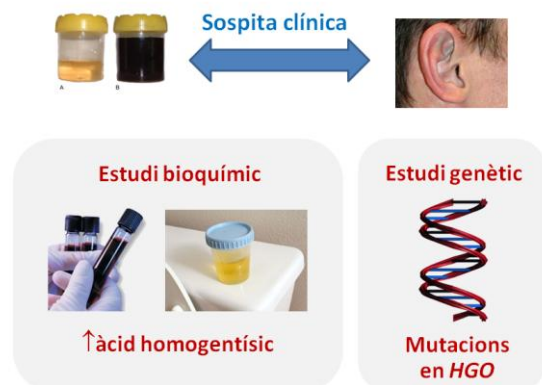
- 1) L'**orina negra**, que apareix ja des del naixement i que pot conduir al diagnòstic precoç de la malaltia abans de l'aparició dels altres símptomes.
- 2) L'**ocronosi** o dipòsit d'alcaptona en teixit conjuntiu dels pacients, a qual dóna un aspecte negrós. Pot acumular-se en la pell (dermis) i glàndules sudorípares i, en estadis més avançats, fins i tot sota les ungles, a la cara i les mans. En l'ull es localitza sobretot a l'escleròtica i còrnia, tot i que no causa pèrdua de visió. Es diposita també en l'oïda externa, mitjana, interna i el cartílag de la orella, que es torna grisenc i la posterior calcificació del qual produeix dolor. També causa la pigmentació del cerumen.
- 3) Es diposita en el **tracte respiratori** causant una obstrucció lleu al principi, que pot degenerar amb el temps a **obstrucció pulmonar greu**.
- 4) En el **tracte genitourinari** pot causar obstruccions, particularment en la pròstata en homes, i també obstruccions renals per la formació de càlculs als quals s'afegeix l'alcaptona.
- 5) La deposició ocronòtica a les **vàlvules cardíques, endocardi i íntima de l'aorta**, s'acompanyen de murmuris cardíacs. En els casos més greus, la deposició ocronòtica pot arribar a causar arteriosclerosi i necessitar implants de vàlvules cardíques.
- 6) Es diposita en totes les **articulacions**, causant **artrosi** al genoll, maluc, espatlles i columna vertebral. Tot i que es desconeix el procés exacte, sembla que el

pigment alcaptona sumat a l'elevada concentració d'àcid homogentísic es conjuguen per modificar la molècula de **col·lagen** (una molècula molt important en la composició del cartílag), desestructurant les fibres de col·lagen i del teixit connectiu i produint a la llarga una degeneració progressiva i irreversible del cartílag, la seva calcificació i la seva ruptura, causant l'**artrosi de les articulacions**.

COM ES DIAGNOSTICA L'ALCAPTONÚRIA?

Es diagnostica en base a la sospita clínica, bé per la coloració de l'orina en una fase precoç de la malaltia, bé per la simptomatologia clínica. Bioquímicament es diagnostica per **determinació de l'àcid homogentísic** en plasma i orina. La **confirmació genètic-molecular** és indispensable i permet el consell genètic de la malaltia.

Diagnòstic de l'alcaptonúria



TÉ TRACTAMENT L'ALCAPTONÚRIA?

El tractament clàssic és **sintomàtic**, per prevenir o millorar les complicacions de l'alcaptonúria. L'administració d'analgèsics i l'exercici, així com la cirurgia de reemplaçament de genolls i malucs i reparació de trencament de tendons milloren el dolor i l'activitat física dels pacients.

La **prevenció** de l'acumulació d'àcid homogentísic mitjançant la dieta restringida en els aminoàcids precursors (fenilalanina i tirosina), així com l'administració de vitamina C per impedir l'oxidació d'àcid homogentísic a alcaptona, encara que disminueixen l'excreció de l'àcid homogentísic, no

prevenen la seva acumulació en teixits, per la qual cosa, la seva efectivitat clínica és escassa.

Tractament simptomàtic de l'alcaptonúria

Analgèsics



Artritis
Dolor

Exercici



Cirurgia

Tanmateix, la aprovació del tractament de la tirosinèmia tipus 1 amb **NTBC o nitisinona**, que és un potent inhibidor de l'enzim 4-hidroxifenilpiruvat dioxigenasa, pas previ de la formació d'àcid homogentísic en la via de degradació de la tirosina, és un **tractament de futur prometedor**. L'assaig clínic realitzat a 40 pacients adults va mostrar que reduïa marcadament la formació d'àcid homogentísic, tot i que el seu efecte clínic no va resultar efectiu. Tanmateix, administrat en una fase precoç de la malaltia i combinat amb una restricció dietètica de fenilalanina i tirosina per evitar l'acumulació d'aquest últim aminoàcid i les seves conseqüències patològiques, s'espera que pugui resultar clínicament efectiu.



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona

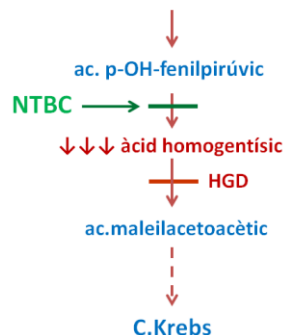
Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Tots els drets reservats.

Tractament futur de l'alcaptonúria

fenilalanina → tirosina



NTBC+ reduir la ingesta de proteïnes naturals + fórmula especial

Actualment se està realitzant un [assaig clínic amb nitisinona](#).