

ALCAPTONURIA

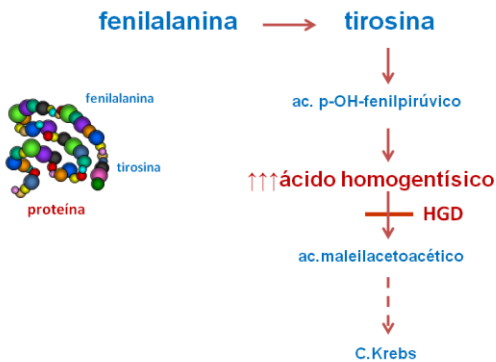
¿QUÉ ES LA ALCAPTONURIA?

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 la orina de color oscuro, **ocronosis** (pigmentación del tejido conjuntivo) y **artrosis** degenerativa de las articulaciones.

¿QUÉ ES EL ÁCIDO HOMOGENTÍSICO?

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

Deficiencia de homogentisato dioxigenasa(HGD)

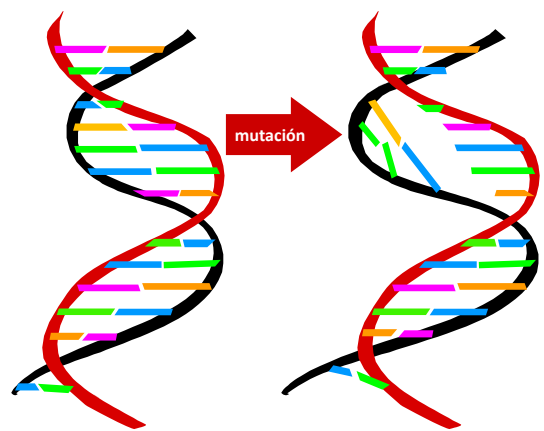


¿CUÁNDO SE ACUMULA EL ÁCIDO HOMOGENTÍSICO?

Cuando dicha vía catabólica (de degradación) está interferida por una **deficiencia enzimática de HGD**, el ácido homogentísico se acumula en sangre y se elimina en grandes cantidades en la orina. En contacto con el aire el ácido homogentísico se oxida y polimeriza, dando lugar al pigmento negro **alcapción**, que da color a la orina de los individuos que padecen esta enfermedad, a la que da el nombre (**alcapton-uria**). El pigmento se deposita también en tejido conjuntivo (**ocronosis**), dándole un

aspecto grisáceo y causando su degeneración. Cuando se deposita en las articulaciones causa una **artropatía degenerativa** dolorosa y discapacitante.

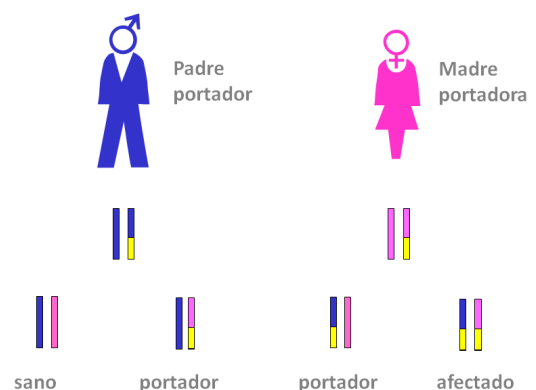
¿POR QUÉ SE PRODUCE UN DEFECTO DE LA ENZIMA HGD?



La deficiencia de HGD se produce debido a **mutaciones** (cambios estables y hereditarios) en el gen que codifica esta proteína enzimática, el **gen HGO**.

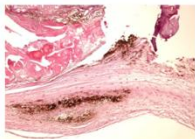
La alcaptonuria se transmite de forma **autosómica recesiva**, es decir, ambos padres son portadores de una mutación en el **gen HGO**, aunque no padecen ninguna manifestación clínica por ello. Si ambos padres pasan al hijo un alelo mutado de este gen, el niño sufrirá una **alcaptonuria**.

Herencia autosómica recesiva



¿CUÁLES SON LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ALCAPTONURIA?

Manifestaciones clínicas de la AKU



Las manifestaciones clínicas son básicamente las siguientes:

- 1) La **orina negra**, que aparece ya desde el nacimiento y que puede llevar al diagnóstico precoz de la enfermedad antes de la aparición de los demás síntomas.
- 2) La **ocronosis** o depósito de pigmento en tejido conjuntivo de los pacientes, al que da un aspecto negruzco. Puede acumularse en la piel (dermis) y glándulas sudoríparas y en estadios más avanzados incluso bajo las uñas, en la cara y las manos. En el ojo se localiza sobre todo en la esclera y córnea, aún cuando no causa pérdida de visión. Se deposita también en el oído externo, medio, interno y el cartílago de la oreja, que se vuelve grisáceo y cuya posterior calcificación produce dolor. También se pigmenta el cerumen.
- 3) Se deposita en el **tracto respiratorio** causando una obstrucción leve al principio, que puede degenerar con el tiempo a obstrucción pulmonar grave.
- 4) En el tracto **genito-urinario** puede causar obstrucciones, particularmente en la próstata en varones, con formación de cálculos a los que se añade pigmento. Se producen también obstrucciones renales por formación de cálculos.
- 5) La deposición ocronótica en las **válvulas cardíacas, endocardio e íntima de la aorta**, se acompañan de murmullos cardíacos. En los casos más graves, la deposición ocronótica puede llegar a causar arteriosclerosis y requerir implantes de válvulas cardíacas.

- 6) Se deposita en todas las **articulaciones**, causando **artrosis** en la rodilla, cadera, hombros y columna vertebral. Aunque se desconoce el proceso exacto, parece que el pigmento ocronótico sumado a la elevada concentración de ácido homogentísico se conjugan para modificar la molécula de colágeno (una molécula muy importante en la composición del cartílago), desestructurando las fibras de colágeno y del tejido conectivo y produciendo a la larga una degeneración progresiva e irreversible del cartílago, su calcificación y su ruptura, causando la **artrosis de las articulaciones**.

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ALCAPTONURIA?

Se diagnostica en base a la sospecha clínica, bien por la coloración de la orina en una fase precoz de la enfermedad, bien por la sintomatología clínica. Bioquímicamente se diagnostica por determinación del ácido homogentísico en plasma y orina. La confirmación genético-molecular es indispensable y permite el consejo genético de la enfermedad.

Diagnóstico de la alcaptonuria



¿TIENE TRATAMIENTO LA ALCAPTONURIA?

El tratamiento clásico es **sintomático**, para prevenir o mejorar las complicaciones de la alcaptonuria. La administración de analgésicos y el ejercicio, así como la cirugía de reemplazamiento de rodillas y caderas y reparación de rotura de tendones mejoran el dolor y la actividad física de los pacientes.

La **prevención** de la acumulación de ácido homogentísico mediante la dieta restringida en los aminoácidos precursores (fenilalanina y tirosina), así como la administración de vitamina C para impedir la oxidación de ácido homogentísico a alcapción, aunque disminuyen la excreción del ácido homogentísico, no previenen su acumulación en tejidos, por lo que su efectividad clínica es escasa.

Tratamiento sintomático de la alcaptonuria

Analgésicos



Artritis
Dolor

Ejercicio



Cirugía

No obstante, la descripción, validación y aprobación del tratamiento de la tirosinemia tipo 1 con **NTBC** o **nitisinona**, que es un potente inhibidor de la enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa, paso previo de la formación de ácido homogentísico en la vía de degradación de la tirosina, es un **tratamiento de futuro prometedor**. El ensayo clínico realizado a 40 pacientes adultos mostró que reducía marcadamente la formación de ácido homogentísico, aún cuando su efecto clínico no resultó efectivo. No obstante, administrado en una fase precoz de la enfermedad y combinado con una restricción dietética de fenilalanina y tirosina para evitar la acumulación de este último aminoácido y sus consecuencias patológicas, se espera que pueda resultar efectivo.

Actualmente se está realizando un [ensayo clínico con nitisinona](#).

La alcaptonuria es una enfermedad hereditaria que, no tratada, puede conllevar consecuencias no deseables. El diagnóstico temprano y la aplicación de las nuevas opciones terapéuticas pueden mejorar mucho la calidad de vida de los pacientes que la padecen.



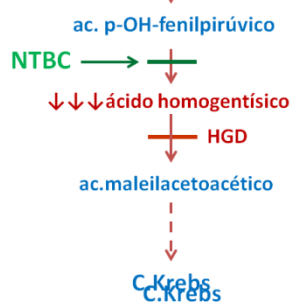
Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, España
Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Todos los derechos reservados.

Tratamiento futuro de la alcaptonuria

fenilalanina → tirosina



NTBC + reducir la ingesta de proteínas naturales + fórmula especial