



Ocronosis endógena: un caso de diagnóstico tardío con manifestaciones cutáneas, osteoarticulares y renales

Endogenous ochronosis: A case report of cutaneous, osteoarticular, renal manifestations and late diagnosis.

Eder Rodrigo Juárez Durán,¹ Kristy Marie Flores Díaz,² Fernanda Nanita de Estévez,² Cindy Denisse Leyva de los Ríos,³ Alejandra Angulo Rodríguez,¹ Roberto Arenas Guzmán,¹ José Luis Zaldivar Fujigaki⁴

Resumen

ANTECEDENTES: La ochronosis endógena o alcaptonuria es una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva, que se manifiesta con una tonalidad marrón u ocre causada por la insuficiencia de la enzima homogentisato-1,2-dioxigenasa ocasionando su acumulación en los tejidos conectivos.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 56 años, con antecedente de litiasis renal, que manifestó máculas de color ocre, eritematosas y azul grisáceo en los pabellones auriculares y las manos de un año de evolución, las cuales eran asintomáticas. La biopsia mostró material marrón amarillento en forma de plátano, con coloría al realizar la prueba de alcalinización urinaria con bicarbonato; en los estudios de imagen se apreció espondilo-artrosis lumbar y protrusión discal anular con daño foraminal.

CONCLUSIONES: La alcaptonuria es una enfermedad con múltiples manifestaciones clínicas, es característico el oscurecimiento en la orina, máculas de tonalidad ocre y múltiples afecciones articulares; el diagnóstico definitivo se establece al medir las concentraciones de ácido homogentísico en orina o con un estudio genético; se recomienda realizar biopsia de piel en búsqueda del pigmento característico y realizar un abordaje integral con estudios paraclinicos, como resonancia magnética, ecocardiograma y estudios de ultrasonido; el tratamiento es principalmente sintomático.

PALABRAS CLAVE: Ochronosis; alcaptonuria; ácido homogentísico.

Abstract

BACKGROUND: Endogenous ochronosis or alkaptunuria is a rare disease of autosomal recessive inheritance, which manifests with a brown or ochre hue caused by the insufficiency of the homogentisic acid oxidase enzyme causing its accumulation in the connective tissues.

CLINICAL CASE: A 56-year-old female patient, with a history of renal lithiasis, presenting with one year evolution of ochre, erythematous and grayish-blue macules on the ears and hands, asymptomatic. The biopsy showed yellowish-brown material in the shape of a banana, with the presence of choloria when performing the urinary alkalization test with bicarbonate; the imaging studies showed lumbar spondyloarthritis and anular disc protrusion with foraminal involvement.

CONCLUSIONS: Alkaptonuria is a disease with multiple clinical manifestations, it is characteristic the darkening in the urine, the presence of multiple ochre-toned macules and multiple joint conditions; the definitive diagnosis is established by measuring the levels of homogentisic acid in urine or with a genetic study; it is recommended to perform biopsies in the macules in search of the characteristic pigment and to carry out an integral approach with paraclinical studies such as magnetic resonance imaging, echocardiography, and ultrasound studies, the treatment is mainly symptomatic.

KEYWORDS: Ochronosis; Alkaptonuria; Homogentisic acid.

¹ Sección de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

² Instituto Dermatológico y Cirugía de Piel Dr. Huberto Bogaert Díaz, República Dominicana.

³ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa, Sinaloa, México.

⁴ Departamento de Dermatología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Recibido: 26 de diciembre 2021

Aceptado: 6 de febrero 2022

Correspondencia

José Luis Zaldivar Fujigaki
jl_fujigaki@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Juárez-Durán ER, Flores-Díaz KM, Nanita-De Estévez F, Leyva-De los Ríos CD, Angulo-Rodríguez A, Arenas-Guzmán R, Zaldivar-Fujigaki JL. Ochronosis endógena: un caso de diagnóstico tardío con manifestaciones cutáneas, osteoarticulares y renales. Med Int Méx 2023; 39 (4): 696-702.



ANTECEDENTES

La ocronosis endógena o alcaponuria es considerada la primera enfermedad genética descrita en el ser humano de los errores innatos del metabolismo, la cual data de 1902 cuando Sir Archibald Edward Garrod acuñó el término de "errores innatos del metabolismo" y la describió por primera vez,¹ la cual se encuentra presente casi siempre al nacimiento.² Hay reportes de pacientes con alcaponuria en momias de Egipto.³ Es un trastorno extremadamente raro con baja prevalencia (1:100,000-1,000,000)^{2,4,5} en la mayoría de los grupos étnicos, con excepción de Eslovaquia en donde la incidencia aumenta hasta 1:19,000;⁴ en República Dominicana la prevalencia es de 1:25,000; los grupos de edad pueden variar desde 10 hasta 80 años;⁶ esta enfermedad es causada por la alteración en el metabolismo de la tirosina y fenilalanina secundario a deficiencia en la enzima homogentisato-1,2-dioxigenasa (HGD). El objetivo de este artículo es comunicar un caso de ocronosis endógena con manifestaciones cutáneas, renales y osteoarticulares.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 56 años, soltera, residente de Santo Domingo, República Dominicana, fototipo IV de Fitzpatrick, con antecedentes de hipertensión arterial y litiasis renal. Acudió por padecer desde hacía un año una dermatosis diseminada que afectaba los pabellones auriculares, la cara dorsal y lateral de las manos, constituida por máculas de color ocre, eritematosas y azul-grisáceo, de formas irregulares y de límites difusos que alternaban con algunas fisuras y descamación (**Figura 1**). La paciente refirió ser asintomática, las escleróticas no tenían alteraciones.

La biopsia de la lesión tuvo reporte histopatológico de: hiperqueratosis, acantosis discreta e infiltrado linfocitario mínimo en la dermis

superficial con depósitos dérmicos de material marrón-amarillento de forma redondeada, oval y en forma de plátano (**Figura 2**). Para completar el abordaje integral se realizaron estudios de laboratorio que mostraron las siguientes alteraciones: alcalinización urinaria con prueba de bicarbonato, coluria (**Figura 3**), IgE 234.6 UI/mL (< 180 UI/mL), anticuerpos antitiroglobulina: 530.9 UI/mL (0-115 UI/mL), colesterol total: 212 mg/dL (125-200 mg/dL). Como estudio de imagen se hizo resonancia magnética de la columna lumbar que mostró espondilo-artrosis lumbar y protrusión discal anular difusa de L2-S1 con daño foraminal. Debido a la situación mundial de la pandemia se perdió el seguimiento de la paciente y se mantuvo sin tratamiento específico.

DISCUSIÓN

La ocronosis es la manifestación clínica en el tejido conectivo de la alcaponuria,⁵ que se origina por la inactivación del gen que codifica la HGD, en el cromosoma 3q21-23 (axones 6,8,10 y 13 del gen HGD). La tercera enzima en la vía del metabolismo de la tirosina es la principal responsable de convertir el homogeneizado en maleilacetoacetato y, eventualmente, en cetonas para su excreción. El gen HGD se expresa en el hígado, el riñón, la próstata, el intestino delgado y el colon. Cuando hay deficiencia ocurre la acumulación de ácido homogentísico (HGA) al no poder separar el anillo de benceno del HGA y de esta forma convertirlo en ácido maleilacetoacético (**Figura 4**).^{1,3,7} El oscurecimiento urinario es el primer signo de la enfermedad, lo que ocurre al oxidarse con el aire o en contacto con álcalis.²

La elevación sistémica de HGA se mantiene aun cuando el riñón llega a eliminar algunas cantidades por vía urinaria. Esta elevación sistémica ocasiona que el HGA se oxide a benzoquinonas (BQA), el cual se polimeriza y se une al cartílago y al tejido conectivo, ocasionando su acumulación y el oscurecimiento característico clínicamente. Las interacciones del HGA que



Figura 1. Manifestaciones clínicas de ochronosis. **A.** Pigmentación en el pabellón auricular. **B.** Pigmentación en el dorso de las manos.



Figura 2. Alcaptonuria. Coluria al alcalinizar la orina.

generan el pigmento no están del todo claras. Los estudios *in vitro* sugieren que se necesita superar un umbral de alcalinidad para que ocurra esta oxidación y alguna biomolécula funcione como una oxidasa para generar este cambio conformatacional. El cartílago ocronótico ha demostrado una disminución significativa en la cantidad de glucosaminoglicanos presentes en la matriz y en estos espacios se llega a acumular este polímero, de tal forma que los glucosaminoglicanos presentes pueden desempeñarse como una matriz

que funcione como un sitio de anclaje para el HGA o BQA.^{7,8}

Las manifestaciones clínicas sobrevienen a medida que el paciente envejece y la función renal disminuye, lo que permite la acumulación de HGA y las interacciones bioquímicas que generan estas manifestaciones; el aumento de HGA también actúa como irritante químico generando inflamación crónica-degenerativa y, al unirse a estructuras del tejido conectivo, altera su estructura e interacciona con macromoléculas.⁵ La integridad de los tejidos disminuye por la inhibición de la enzima lisil-hidroxilasa, lo que en conjunto genera una amplia cantidad de manifestaciones clínicas: oscurecimiento de la orina a la exposición del aire o con agentes reductores, pigmentación de la esclera, el pabellón auricular y el ala nasal; disminución del espacio articular y calcificaciones discales con predominio dorsolumbar, porosidad en cuerpos vertebrales, osteofitos y formación de puentes óseos vertebrales, generando rigidez y lumbalgia, pérdida de la lordosis lumbar fisiológica, exacerbación de la cifosis torácica y disminución de la estatura; artralgias en cadera y rodillas por degeneración cartilaginosa, disminución del

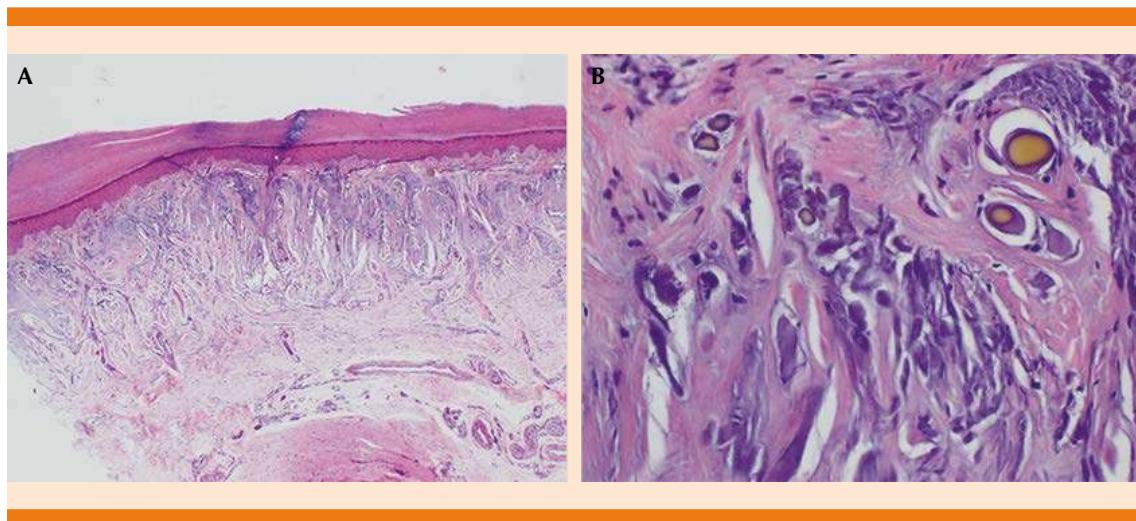


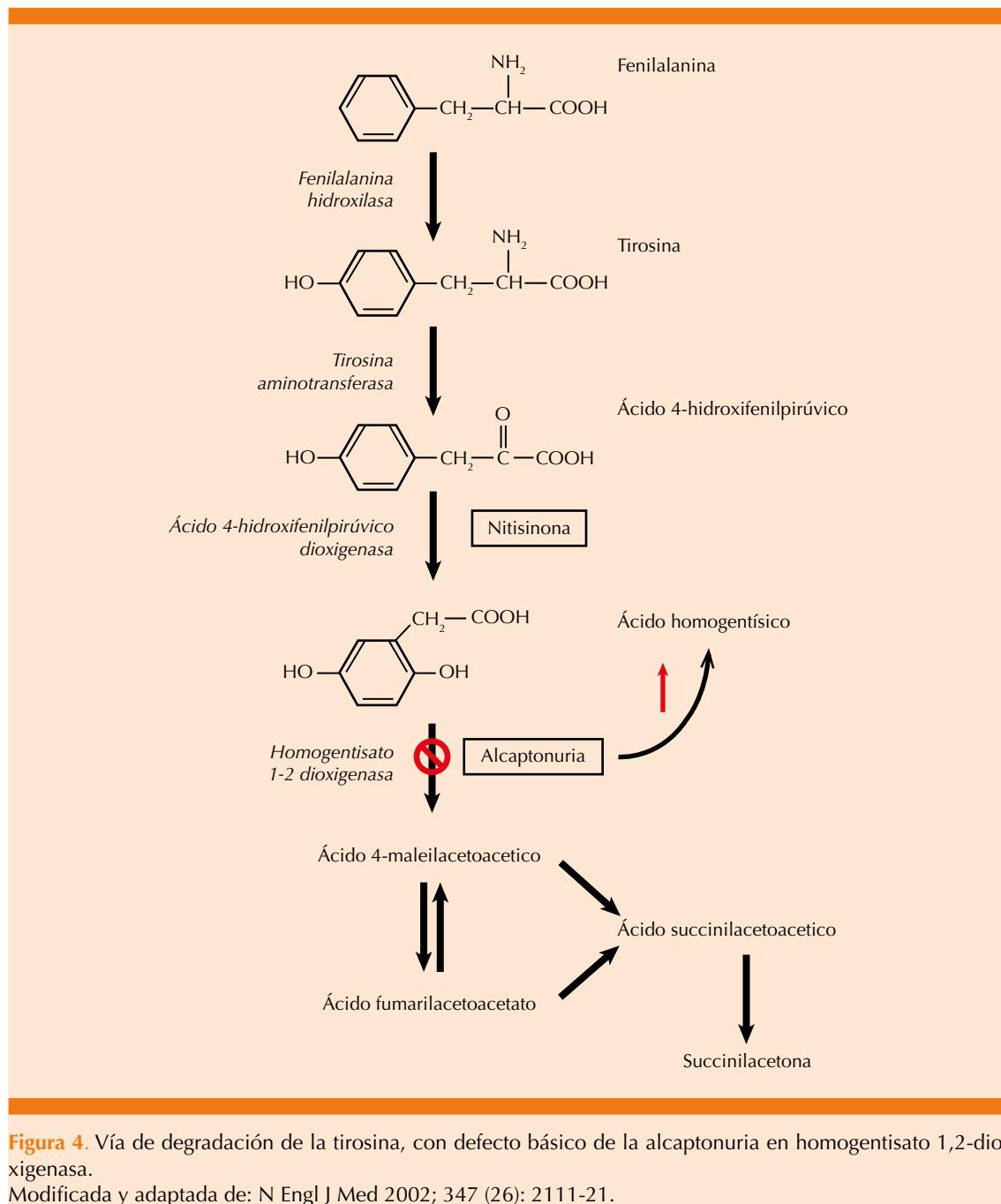
Figura 3. Corte histológico de piel. **A.** Corte panorámico (HE 20x) con hiperqueratosis, acantosis e infiltrado linfocitario en la dermis superficial y depósitos dérmicos de material color marrón. **B.** Acercamiento (HE 40x) de depósitos dérmicos de material marrón-amarillo en forma redondeada, oval y de plátano.

espacio articular; calcificación y estenosis de válvulas cardiacas y arterias coronarias, nefrolitiasis y litos prostáticos.⁵

La gran diversidad de manifestaciones clínicas de esta enfermedad hace necesaria la realización de diferentes estudios paraclínicos para tener un abordaje integral, como la resonancia magnética para valorar las alteraciones articulares, el ecocardiograma en búsqueda de calcificación y defectos en las válvulas cardíacas, ultrasonido y placa de rayos X que ayudan en la detección de litos renales y prostáticos. A nivel molecular pueden detectarse las mutaciones en el cromosoma 3q, aumento en la excreción urinaria del N-telopeptido de colágeno tipo I y el diagnóstico definitivo se establece al detectar cantidades mínimas de HGA en la orina, mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.^{3,5} Los signos de la piel son las características de alerta que deben provocar la búsqueda intencionada. En nuestro caso se sospechó el diagnóstico al observar las lesiones cutáneas pigmentadas (tono marrón rojizo del tejido pare-

cido al ocre) y al encontrar lesiones histológicas patognomónicas; se realizó la alcalinización de la orina para demostrar el oscurecimiento de la misma característico de la alcaptonuria. Al tener un diagnóstico tardío probablemente debido a la ausencia de síntomas y a que el paciente acudió a consulta principalmente por las lesiones dermatológicas, fue necesaria la búsqueda intencionada de lesiones osteoarticulares debido al tiempo probable de evolución.

En términos histológicos, hay una similitud entre la ocronosis por alcaptonuria y la ocronosis inducida por hidroquinonas; en las etapas tempranas hay depósitos en la dermis papilar de fibras pigmentarias de color marrón amarillento en forma de media luna, vermiforme o de plátano; también puede haber pigmentos pequeños en la dermis y en los macrófagos, en células endoteliales y en las glándulas sudoríparas. Los cuerpos de color ocre no se disponen alrededor de los conductos excretores ecrinos, lo que la diferencia de otras enfermedades que cursan con hiperpigmentación cutánea.



La reacción del HGA y sus derivados poliméricos con la tinción de Schmorl muestra una tinción idéntica a la tirosina y melanina. La

conversión de L-tirosina hacia su intermediario L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) y melanina es catalizada por la tirosinasa, la cual se



ha propuesto que puede involucrar la oxidación de HGA en un compuesto intermedio BQA ocasionando el pigmento ocrónótico.⁷ En nuestro paciente en el estudio histopatológico se apreciaron los depósitos dérmicos (**Figura 2**) característicos de esta enfermedad, por lo que en casos de ocrónosis sistémica sugerimos realizar una biopsia cutánea como parte del abordaje diagnóstico.

Los diagnósticos diferenciales principalmente son articulares y cutáneos. Los articulares principalmente son tres: osteoartrosis, espondilitis anquilosante y la enfermedad de Paget, en los que se encuentran depósitos de pirofosfato dihidrato de calcio y condrocalcinosis. En la osteoartrosis se afecta principalmente la columna lumbar y cervical; las calcificaciones de los discos son inusuales, no ocurre rigidez; por otro lado, las articulaciones periféricas son más difíciles de diferenciar, siendo la calcificación periarticular (o de meniscos en el caso de la rodilla) una característica para distinguir de la artropatía ocrónótica. En la espondilitis anquilosante el dolor es más severo, hay marcada rigidez cervical, elevación de VSG y extensa osificación de los ligamentos espinales, dando la típica imagen de columna en forma de bambú junto con osificaciones anulares, sindesmofitos, erosiones y fusión de la articulación sacroilíaca, lo que no suele ocurrir en la alcaponuria. Por último, en la enfermedad de Paget solo hay una semejanza superficial, la cual se distingue rápidamente con los hallazgos clínicos y radiológicos, así como también una usual elevación de la fosfatasa alcalina.⁹

En la piel la pigmentación ocrónótica puede ocurrir en otras afecciones diferentes de la alcaponuria denominándose ocrónosis exógena, la cual es vista en personas que usan cremas blanqueadoras a base de hidroquinona, apóositos a base de ácido carbólico (fenol), cremas para tratar el acné que contengan resorcinol y algunos fármacos contra la malaria. Una forma de

diferenciar la ocrónosis endógena de la exógena es que en esta última solo hay manifestaciones cutáneas y no se encuentran los datos en las articulaciones y la orina descritos en la ocrónosis endógena.⁹ La dermatoscopia es un método no invasivo que puede ayudar en el diagnóstico diferencial evidenciando estructuras amorfas, anulares y arciformes de color azul oscuro o negro grisáceo, según la profundidad del pigmento de acuerdo con el efecto Tyndall. Estas estructuras rodean y pueden obliterar folículos abiertos y también se aprecia acentuación de la seudorred normal de la piel de la cara; sin embargo, el diagnóstico definitivo se establece al observar depósito de HGA en la dermis superficial en forma de estructuras alargadas y curvilíneas que recuerdan plátanos o bananos de diferentes tamaños, de color amarillo-dorado; también puede acompañarse de edema, degeneración de los haces de colágena, infiltrado inflamatorio histiocitario y de células plasmáticas, elastosis solar y caída de pigmento.¹⁰

El tratamiento ideal implica la sustitución enzimática por terapia génica o mediante hormonas exógenas, la cual todavía no es posible. Las opciones terapéuticas actuales solo se enfocan en el tratamiento de sus complicaciones, las cuales tienden a ser más severas en pacientes más jóvenes, llegando al reemplazo articular total en pacientes con dolor articular significativo, así como la reparación de la ruptura de tendones. Se ha sugerido el tratamiento de osteopenia de forma preventiva, así como también las estrategias de protección articular como evitar deportes de contacto, programas de entrenamiento de fuerza o cirugías tempranas de intervención como arthroscopia, ya que de esta forma pueden mitigarse algunas discapacidades en estos pacientes.⁶ Algunas opciones para prevenir la acumulación de HGA es una dieta baja en tirosina y fenilalanina, incremento en la ingesta de vitamina C, lo que se enfoca principalmente en disminuir la oxidación y la formación de radicales libres. La nitisinona, un herbicida inhibidor de la 4-hidrofenilpiruvato

dioxigenasa, ha demostrado disminuir la excreción urinaria de HGA; fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la tirosinemia tipo 1, se administró a cinco pacientes en 2005 a dosis de 1.05 mg dos veces al día, durante 15 semanas y se observó que disminuía en un 95% la excreción urinaria de HGA.^{5,10}

REFERENCIAS

1. Introne WJ, Perry MB, Troendle J, Tsilou E, Kayser MA, Suwannarat P, et al. A 3-year randomized therapeutic trial of nitisinone in alkaptonuria. *Mol Genet Metab* 2011; 103 (4): 307-14. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.04.016.
2. Milch RA. Studies of alkaptonuria: Inheritance of 47 cases in eight highly inter-related Dominican kindreds. *Am J Hum Genet* 1960; 12 (1): 76-85.
3. Vilboux T, Kayser M, Introne W, Suwannarat P, Bernardini I, Fischer R, et al. Mutation spectrum of homogentisic acid oxidase (HGD) in alkaptonuria. *Hum Mutat* 2009; 30: 1611-1619. doi: 10.1002/humu.21120.
4. Zatková A, de Bernabé DB, Poláková H, Zvarík M, Feráková E, Bosák V, Ferák V, et al. High frequency of alkaptonuria in Slovakia: evidence for the appearance of multiple mutations in HGO involving different mutational hot spots. *Am J Hum Genet* 2000; 67 (5): 1333-9. doi: 10.1016/S0002-9297(07)62964-4.
5. Keller JM, Macaulay W, Nercessian OA, Jaffe AI. New developments in ochronosis: review of the literature. *Rheumatol Int* 2005; 25: 81-85. doi: 10.1007/s00296-004-0498-1.
6. Perry MB, Suwannarat P, Furst GP, Gahl WA, Gerber LH. Musculoskeletal findings and disability in alkaptonuria. *J Rheumatol* 2006; 33 (11): 2280-5.
7. Taylor AM, Vercruyse KP. Analysis of melanin-like pigment synthesized from homogentisic acid, with or without tyrosine, and its implications in alkaptonuria. *JIMD Rep* 2017; 35: 79-85. doi: 10.1007/8904_2016_27.
8. Fierro GA, González JC. Ocronosis: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Col Or Tra* 2014; 28 (3): 128-136. DOI: 10.1016/j.rccot.2015.04.005.
9. Córdoba ME, Pérez-Rojas DO, López-Marquet AD, Arenas R. Ocronosis exógena en melasma facial. *Actas Dermosifiliográficas* 2017; 108 (4): 381-383.
10. Salazar Ponce R, Londoño PJ, Reyes SE, Varela RP, Bautista MW, Guzman CM, et al. Ocronosis: descripción de dos casos familiares, reseña histórica y revisión de literatura. *Rev Colomb Reumatol* 2011; 18 (4): 304-310.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.