

Revista Colombiana de Ortopedia y Traumatología

www.elsevier.es/ rccot



ORIGINAL

Artropatía ocrónica: reporte de caso

**Mauricio Villegas González^a, Carlos García Sarmiento^b, Fernando Galván-Villamarín^{b,*}
y Claudia Medina Castiblanco^c**

^aResidente de 4.º año de Ortopedia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^bOrtopedista, Hospital Central de la Policía Nacional. Profesor, Unidad de Ortopedia,
Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^cOrtopedista, Hospital Central de la Policía Nacional, Bogotá, Colombia

Recibido el 18 de julio de 2012; aceptado el 25 de enero de 2013

PALABRAS CLAVE

Alcaptonuria;
Ocronosis;
Osteoartritis/
diagnóstico;
Diagnóstico
diferencial;
Informes de caso

Nivel de evidencia: IV

Resumen

La alcaptonuria es una enfermedad hereditaria en la cual puede presentarse acumulación del ácido homogentísico, pigmentando y debilitando el cartílago articular, lo cual se denomina artropatía ocrónica. Se presenta el caso de un hombre de 82 años que mostró una destrucción aguda de las articulaciones de las caderas, rodillas y hombros. Recibió una artroplastía total de cadera derecha en 1992, pero en ese momento su enfermedad de base no fue diagnosticada. En 2007 se documenta, además de hipertensión arterial, prostatismo y valvulopatía cardíaca, la presencia de degeneración macular, espondiloartrosis y discopatías degenerativas cervicales. El paciente fue sometido a varios estudios diagnósticos que evidenciaron una artropatía aguda destructiva con fragilidad morfológica, fibrosis y pigmentación oscura de hueso y cartílago. Solo hasta el año 2010 se logra confirmar el diagnóstico de artropatía ocrónica, debido a la baja prevalencia de esta enfermedad en nuestro medio, poniendo en evidencia las dificultades para lograr un acertado método diagnóstico y terapéutico, para lo cual es indispensable un alto nivel de sospecha clínica.

© 2012 Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fernando.galvan@gmail.com (F. Galván-Villamarín).

KEYWORDS

Alcaptonuria;
Ochronosis;
Osteoarthritis/
diagnosis;
Diagnosis,
differential;
Case reports

Evidence level: IV

Ochronotic arthropathy: Report of case and review of the literature**Abstract**

Alcaptonuria is a hereditary disease that can be associated with homogentisic acid accumulation and cartilage weakening (ochronotic arthropathy). The case is presented of an 82 year-old male who showed an acute destruction of the hip joints, knees and shoulders. He received a total hip arthroplasty on his right side in 1992, and was not diagnosed with ochronosis. In 2007 he was diagnosed with hypertension, prostatism and cardiac valvulopathy, with macular degeneration, degenerative disc disease and cervical spondylarthrosis, also being present. The patient underwent multiple clinical, radiological, and pathological studies, which showed acute destructive arthropathy with morphological fragility of the cartilage, fibrosis, and dark pigmentation of the bone and cartilage. He was finally diagnosed with ochronotic arthropathy in 2010. Due to the low prevalence of this condition in our environment, which also reflects the difficulties in achieving a successful approach to a proper diagnosis and treatment, the orthopedic surgeon should have a high level of clinical suspicion provided by the knowledge of the existence of this disease.

© 2012 Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El término “alcapton” fue utilizado por primera vez en 1859 para describir un compuesto urinario reducido que luego fue identificado como 2,5-dihidroxifenilacético ácido o ácido homogentísico. Sin embargo, hay reportes clínicos de manifestaciones propias de la alcaptonuria desde los siglos XVI y XVII, y se han identificado incluso en la momia egipcia Harwa que data del año 1500 a. C.¹⁻⁵.

Fue Virchow, en 1866, quien describió por primera vez con detalle la pigmentación de color negro azulado del tejido conectivo, que puede ser más evidente en sitios como la piel, las escleras y el pabellón auricular. En 1891, Wolkow y Baumann establecen la naturaleza química del ácido homogentísico, y unos años después, Garrod describe el primer caso conocido de una alteración en un gen que producía un cambio en una ruta metabólica, proponiendo en 1908 que la alcaptonuria era un error innato del metabolismo. Por esta misma época, Bateson identificó que esta patología se presentaba con mayor frecuencia en los hijos de individuos emparentados (primos hermanos). En 1909, Neubauer describe la ruta completa de degradación de la tirosina, y solo hasta 1962 se realiza la primera revisión de casos de alcaptonuria en Checoslovaquia, con 600 casos reportados.

Caso clínico

Un hombre de 82 años ingresa en nuestro servicio de ortopedia y traumatología en agosto de 2007 por presentar una fractura subcapital de la cadera izquierda, sin antecedente de trauma local y con sospecha de tratarse de una fractura de origen patológico. El paciente ya venía siendo valorado por el servicio de consulta externa por la presencia de coxartrosis izquierda y había tenido un reemplazo total de cadera derecha en 1992 secundario al parecer a una necrosis avascular de la cadera como consecuencia de una luxofractura de la misma. Como antecedentes patológicos el paciente presenta hipertensión arterial, prostatismo, valvulopatía cardíaca no clara y degeneración macular en control por

oftalmología. Además, en enero de 2007 se documenta la presencia de espondiloartrosis y discopatías degenerativas cervicales. El paciente es hijo de padres con algún grado de consanguinidad (primos hermanos).

En las radiografías convencionales de cadera de agosto de 2007 se evidenció una fractura subcapital femoral izquierda con signos de resorción de la cabeza femoral y clara disminución del espacio articular (fig. 1). En la tomografía axial computarizada de cadera se reportó fractura basicervical con osteólisis de la cabeza femoral, el cuello y el acetábulo. En la resonancia magnética nuclear se evidenció una lesión expansiva lítica de la cabeza femoral, el cuello y la rama isquiopúbica, asociada a la presencia de una fractura que comprometía tanto la cabeza como el cuello femorales.

Ante estos hallazgos radiológicos, sumados a la presencia de hipercaptación en la gammagrafía ósea de 3 fases, el caso es llevado a la junta oncológica de nuestro hospital en septiembre de 2007, en la cual se recomienda tomar biopsia de



Figura 1 Radiografía AP de pelvis que muestra las secuelas de una fractura subcapital femoral izquierda.

la lesión femoral ante la sospecha de una neoplasia (un posible sarcoma de tejidos blandos).

Se toma una biopsia percutánea de la cabeza femoral, cuya patología reporta reacción fibrótica y de cuerpo extraño, por lo cual se decide programar en un segundo tiempo para realizar una resección biopsia de la cabeza femoral más el reemplazo de cadera, en noviembre de 2007. Durante el procedimiento, se encuentra un hematoma intracapsular de aproximadamente 50 cm³, con tejido fibroso local e impregnado con una coloración café y negra. También se aprecia resorción completa de la cabeza femoral y muñón del cuello femoral con la misma coloración oscura, la cual no desaparece a pesar de realizar un curetaje óseo. La patología reporta nuevamente la presencia de reacción fibrótica y de cuerpo extraño en la cabeza femoral resecada.

En febrero de 2008, después de una recuperación posoperatoria adecuada y a pesar de un acortamiento de 5 cm del miembro inferior izquierdo manejado con el uso de una plantilla, se propone realizar reemplazo total de la cadera izquierda, pero el paciente prefiere continuar el manejo conservador. Posteriormente, el paciente consulta por dolor intenso, limitación funcional y derrame articular en la rodilla derecha. Se toman radiografías de rodilla en proyecciones anteroposteriores y lateral evidenciando una gonartrosis avanzada (fig. 2). Ante la persistencia de dolor en la rodilla derecha, en octubre de 2009 se decide ordenar una gammagrafía ósea de 3 fases —en la cual se reporta hipercaptación articular difusa (fig. 3)— y una resonancia magnética —cuyo resultado reporta una masa aparentemente neoplásica en la región posterior de la rodilla derecha (fig. 4)—. Clínicamente, se encuentra acortamiento de 5 cm del miembro inferior izquierdo, cadera izquierda con abducción de 30°, flexión hasta 90°, extensión de -20°, rotación interna de cadera negativa con frote patelofemoral derecho, flexión de rodilla derecha hasta 100° y extensión de -5° y masa cauchosa dolorosa en la región poplíteo. Además, presenta dolor a la movilización activa y pasiva en ambos hombros pero conservando adecuados arcos de movilidad. Las radiografías de hombro mostraron una artrosis de hombros bilateral (fig. 5).

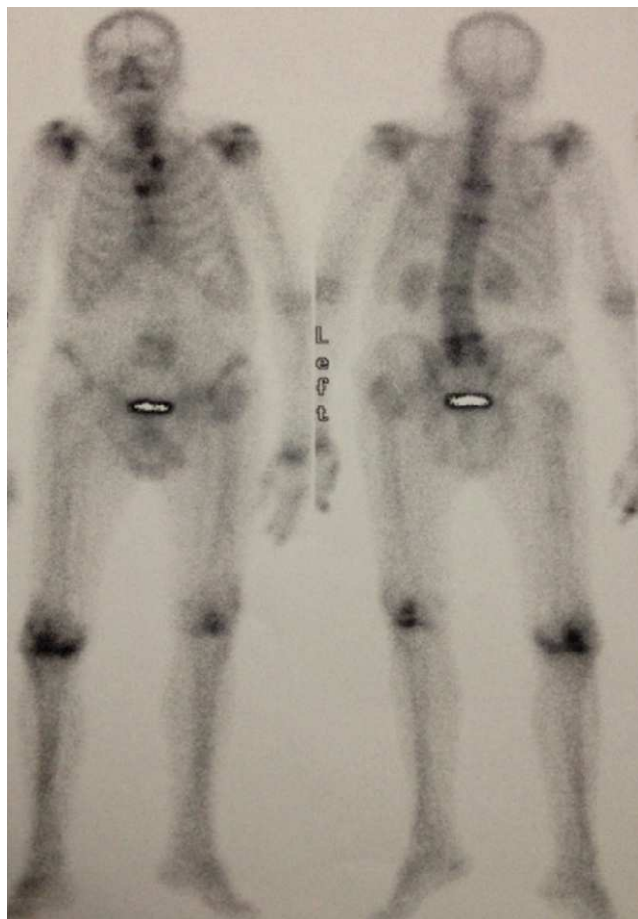


Figura 3 Gammagrafía ósea que muestra hipercaptación en la columna cervical y lumbar, en los hombros y en rodilla derecha.

En la junta de decisiones quirúrgicas se decide programar al paciente para la realización de una artroscopia biopsia de la rodilla derecha, ante la sospecha diagnóstica de una sinovitis vellonodular vs. una neoplasia articular, la cual se realiza en abril de 2010.



Figura 2 Radiografía de la rodilla derecha, que muestra signos avanzados de artrosis tricompartmental.



Figura 4 Resonancia magnética de rodilla cuyo reporte sugiere una sinovitis vellonodular pigmentaria.



Figura 5 Radiografías que muestran artrosis bilateral de hombros.



Figura 6 Visión artroscópica de rodilla derecha —pigmentación café de los cóndilos femorales.



Figura 7 Manchas ocreas en las escleras.



Figura 8 Pigmentación azulada en los pabellones auriculares.

Durante el procedimiento se identifica una gran destrucción del cartílago articular con infiltración de material café oscuro sobre los cóndilos femorales y platillos tibiales (fig. 6). Hacia mayo de 2010, el paciente presenta adormecimiento de la mano izquierda, se le diagnostica atrapamiento del nervio mediano del miembro superior izquierdo con compromiso axonal severo y se maneja con liberación quirúrgica abierta por el servicio de cirugía de mano.

Hacia junio de 2010, se recibe finalmente el reporte diagnóstico de patología como artropatía ocrónica. Se le propone al paciente realizar un reemplazo articular de cadera izquierda y rodilla derecha, pero él decide en conjunto con su familia continuar un manejo conservador de su artropatía ocrónica. Después del diagnóstico patológico, se identificó la presencia de manchas ocreas en ambas escleras (fig. 7) y de pigmentación azulada en pabellones auriculares y en manos (fig. 8).

Discusión

La alcaptonuria u ocrónosis es un síndrome raro determinado por la ausencia de la enzima hepática oxidasa homogentísica, lo cual genera un bloqueo de la conversión del ácido homogentísico (2,5-dihidroxifenilacético), producto del metabolismo de la fenilalanina y la tirosina en ácido maleilacetico.

Este ácido homogentísico se acumula en la orina y también produce una pigmentación anormal, marrón-negro, dada por su acumulación en diversos tejidos conectivos y su afinidad por las fibras de colágeno. La orina también se torna ocre como resultado de la exposición al aire, lo cual produce la oxidación espontánea del ácido homogentísico que se acumula en ella. Desde el punto de vista articular, tanto las superficies óseas como las cartilaginosas adquieren la característica coloración marrón.

Clásicamente se ha descrito que esta patología tiene un patrón de transmisión hereditaria de tipo autosómico recesivo predominante (patrón familiar) o autosómico dominante (minoría). Hasta ahora existe un amplio espectro de mutaciones identificadas en cuanto al cromosoma 3 (3q 21-23). En los últimos años, el análisis del gen HGO y de la trans-

cripción de 1715 pb ha evidenciado un componente heterocigótico en la mayoría de los pacientes estudiados. También se han identificado 23 nuevas mutaciones, elevando a 67 el número total de mutaciones del gen HGO notificadas hasta 2002. Todas estas mutaciones presentan un exclusivo patrón de transmisión familiar. Una excepción es la mutación M368V, una mutación común que parece haberse extendido por toda Europa con las migraciones. Algunos autores reportan su asociación con la presencia del HLA-B27.

La incidencia estimada de esta enfermedad está entre 1 en 250 000 y 1 en un millón de nacidos vivos, con discreta preponderancia en hombres. Los reportes de mayor incidencia fueron realizados en Checoslovaquia.

Fisiopatológicamente, el ácido homogentísico ingresa por endocitosis en el citoplasma de las células del tejido conectivo. Los macrófagos alrededor de los capilares fagocitan cantidades progresivas de pigmento, inicialmente limitado al lugar donde se produce la degeneración, pero posteriormente hay liberación en el medio extracelular del material citoplasmático generando una necrosis tisular con depósitos de ácido homogentísico alrededor del colágeno y en la matriz del cartílago.

El diagnóstico puede realizarse a través de pruebas cualitativas y cuantitativas, realizadas en la orina y la sangre del paciente. En la orina se realiza gracias a la adición de un agente reductor —entre los que se incluyen el hidróxido de sodio al 10% el reactivo de Benedict, el cloruro férrico o el nitrato de plata—, y se busca observar cambios en su coloración. También puede hacerse un diagnóstico microscópico tras la toma de una muestra de tejido conectivo identificando depósitos del ácido homogentísico de color ocre a nivel inter e intracelular. A veces es difícil de diferenciar este pigmento de la melanina, excepto por su resistencia a la decoloración con peróxido de hidrógeno.

En las radiografías convencionales se suelen identificar cambios degenerativos difusos con disminución de los espacios articulares en columna, caderas, rodillas y hombros. En la gammagrafía ósea de 3 fases, algunos autores reportan la presencia del llamado signo de los “bigotes” dado por la acumulación del radiofármaco en los espacios intervertebrales, y recomiendan su uso solo para seguimiento⁶. La resonancia magnética es útil para evidenciar los engrosamientos tendinosos, la presencia de desgarros asintomáticos y de osteonecrosis. Otros estudios complementarios recomendados por la mayoría de los autores son el uroTAC, la ecografía de vías urinarias, la ecocardiografía y un completo estudio histopatológico y genético.

Esta patología es asintomática generalmente hasta la tercera o cuarta décadas de la vida. Sin embargo, se describe en la literatura que en lactantes, eventualmente podría identificarse el manchado de los pañales dado por la alcalinidad de la orina que se oscurece después de varias horas de exposición al aire. Es común observar la pigmentación de las escleras, del pabellón auricular y del mismo cerumen. Además, hay reporte de la presencia de dolor bajo de espalda y rigidez en la infancia. Sin embargo, tanto la pigmentación ocrónica como las manifestaciones articulares son raramente observadas antes de los 20-30 años.

Puede identificarse la pigmentación de los tendones superficiales, la cual puede verse debajo de la piel de las manos. Además, se han reportado casos de calcificación y osificación tendinosa, así como rupturas tendinosas espon-

táneas (tendón de Aquiles)⁷. En algunos pacientes, se refiere la decoloración de la piel sugerida por tinción de la ropa gracias a la transpiración en zonas axilares y genitales. Otras manifestaciones comunes son las cardiovasculares (valvulopatías cardíacas aórtica y mitral, enfermedad coronaria) y las urinarias (prostatitis, cálculos renales y prostáticos)⁸.

En cuanto a la artropatía ocrónica, esta es el resultado de la acumulación de los depósitos de pigmento en las articulaciones del esqueleto apendicular y axial, siendo el cartílago el tejido más afectado. En él se genera fragilidad, fisuras y fragmentación progresiva⁹. Además, se produce una osteoporosis difusa con acumulación de pigmento ocrónico en la matriz ósea.

La degeneración articular es progresiva pero suele hacerse sintomática hacia la cuarta o quinta década de la vida. Solo se presenta en el 30% de los pacientes con alcaptonuria. Está dada por la presencia de cambios degenerativos en la columna y las articulaciones mayores como hombros, caderas y rodillas, cambios que son rápidamente progresivos y en general conducen a una invalidez precoz de los enfermos¹⁰⁻¹³. Su incidencia aumenta exponencialmente con la edad. Se encuentra una pigmentación ocre del cartílago articular con cuerpos libres intraarticulares, degeneración severa del cartílago articular y del hueso subcondral. Hay calcificación y osificación de los discos intervertebrales, con pérdida de las curvaturas normales y fusión de los cuerpos vertebrales¹⁴⁻¹⁸.

En cuanto al tratamiento, se ha comprobado que el aumento en la ingesta de líquidos, la restricción dietética en la ingesta de fenilalanina y tirosina y el uso de dosis altas de vitamina C tienen poca utilidad. Algunos estudios recientes proponen que la administración de 2-nitrotrifluorometilbenzoi-1, 3 ciclohexadiona (nitisinone), que inhibe la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa, podría ser útil en el tratamiento evitando la acumulación del ácido homogentísico^{19,20}. En los pacientes con artropatía ocrónica, el tratamiento sintomático de las complicaciones es la única opción. La aplicación de una terapia combinada de ejercicios, antiinflamatorios no esteroideos y otros analgésicos es lo recomendado como terapia inicial. El uso de bifosfonatos ha mostrado poca utilidad en este tipo de patologías; en casos severos, definitivamente están indicados los reemplazos articulares^{21,22}.

Lo ideal en todo caso sería la sustitución de la enzima faltante, lo cual posiblemente se encontrará en algún momento, ya sea por terapia génica o sustitución exógena.

Bibliografía

1. Munar W, Iglesias A. Alcaptonuria. *Revista Salud Uninorte*. 1985;2:35-41.
2. Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, Bernardini I, Murphey MD, Fitzpatrick DL, et al. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med*. 2002;347:2111-21.
3. Cetinus E, Cever I, Kural C, Ertur KH, Akyildiz M. Ochronotic arthritis: case reports and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2005;25:465-8.
4. Tóth K, Kiss LZ, Lénárt E, Juhász K, Takács K, Benderf T, et al. Familial ochronotic arthropathy-caused by a gene mutation traced three hundred years. *Joint Bone Spine*. 2010;77:355-7.
5. Zhao BH, Chen BC, Shao DC, Zhang Q. Osteoarthritis? Ochronotic arthritis! *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2009;17:778-81.

6. Paul R, Yinen S. The "whisker sign" as an indicator of ochronosis in skeletal scintigraphy. *Eur J Nucl Med.* 1991;18:222-4.
7. Manoj Kumar RV, Rajasekaran S. Spontaneous tendon ruptures in alkaptonuria. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85-B:883-6.
8. Koçyigit H, Gfirgan A, Terzioglu R, Gtirgan U. Clinical, radiographic and echocardiographic findings in a patient with ochronosis. *Clin Rheumatol.* 1998;17:403-40.
9. Ladjouze-Reziga A, Aquaron RR. Alkaptonuria, ochronosis and ochronotic arthropathy. *Revue du Rhumatisme Monographies.* 2011;78:231-8.
10. Thacker M, Garude S, Puri A. Ochronotic arthropathy: arthroscopic findings in the shoulder and the knee. *Arthroscopy.* 2003;19:E70.
11. Di Franco M, Coari G, Bonucci E. A morphological study of bone and articular cartilage in ochronosis. *Virchow's Arch.* 2000;436:74-81.
12. Shimizu I, Hamada T, Khalpey Z, Miyanishi K, Hara T. Ochronotic arthropathy: pathological evidence of acute destruction of the hip joint. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1189-91.
13. Delialioglu OM, Daglar B, Bayrakci K, Ceyhan E, Tezel K, Ereku S et al. Ochronosis: complicated tear of black meniscus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010;18:540-2.
14. Lagier R, St'aj S. Vertebral changes in ochronosis. *Ann Rheum Dis.* 1974;33:86.
15. Gurkanlar D, Daneyemez M, Solmaz I, Temiz C. Ochronosis and lumbar disc herniation. *Acta Neurochir (Viena).* 2006;148: 891-4.
16. Bayindir P, Ovali GY, Pabuşçu Y, Temiz C, Duruoğuz T. Radiologic features of lumbar spine in ochronosis in late stages. *Clin Rheumatol.* 2006;25:588-90.
17. Lagier R, St'aj S. Vertebral changes in ochronosis. Anatomical and radiological study of one case. *Ann Rheum Dis.* 1974;33:86.
18. Balaban B, Taskaynat M, Yasar E, Tan K, Kalyon T. Ochronosis podyloarthropathy: spinal involvement resembling ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2006;25:598-601.
19. Introne WJ, Perry MB, Troendle J, Tsilou E, Kayser M, Suwannarat P, et al. A 3-year randomized therapeutic trial of nitisinone in alkaptonuria. *Mol Genet Metab.* 2011;103:307-14.
20. Keller JM, Macaulay W, Nercissian OA, Jaffe IA. New developments in ochronosis: review of the literature. *Rheumatol Int.* 2005;25:81-5.
21. Aliberti G, Pulignano I, Pisani D, Rocchietti M, Del Porto M, Proietta M. Bisphosphonate treatment in ochronotic osteoporotic patients. *Clin Rheumatol.* 2007;26:729-35.
22. Salazar R, Londoño J, Reyes E, Varela P, Bautista WA, Guzmán C, et al. Ochronosis: descripción de dos casos familiares, reseña histórica y revisión de la literatura. *Rev Colomb Reumatol.* 2011;18:304-10.