

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la salud

Artropatía Ocronótica
Artículo académico

Pablo David Ramos Murillo

Medicina

Trabajo de titulación presentado como requisito
para la obtención del título de
Médico

Quito, 28 de Julio de 2016

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

Artropatía Ocronótica

Pablo David Ramos Murillo

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Luis Alberto Pedroza Talero, Ph.D

Firma del profesor

Quito, 28 de Julio de 2016

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombres y apellidos: Pablo David Ramos Murillo

Código: 100348

Cédula de Identidad: 171285352-0

Lugar y fecha: Quito, 28 Julio de 2016

RESUMEN

La ocronosis es una secuela de la alcaptonuria (AKU), trastorno hereditario autosómico recesivo causado por la deficiencia de la enzima homogentisiato 1,2 dioxigenasa (HGD). Esta patología provoca pigmentación del tejido conectivo por depósito del ácido homogentísico (HGA), incluyendo el cartílago articular, lo cual provoca la artropatía ocronótica (AO). Es un trastorno poco frecuente a nivel mundial. En Ecuador se desconoce la tasa de prevalencia de esta enfermedad. Su diagnóstico se lo realiza tardíamente debido a su escasa sintomatología, por lo que el tratamiento efectivo, en la mayoría de casos, consiste en la artroplastia total. El diagnóstico y tratamiento terapéutico temprano de la AKU pueden disminuir la incidencia de sus complicaciones. Se presenta el caso de un varón de 61 años con artropatía ocronótica de ambas rodillas y cadera derecha, diagnosticada por examen histopatológico post-operatorio y confirmada a partir de los hallazgos del cuadro clínico.

Palabras clave: Artropatía ocronótica, alcaptonuria, homogentisiato 1,2 dioxidasa, ácido homogentísico, artroplastia.

ABSTRACT

Ochronosis is a sequel of alkaptonuria (AKU), an autosomal recessive inherited disorder caused by deficiency of the enzyme homogentisate 1,2 dioxygenase (HGD). This condition causes pigmentation of connective tissue by the deposition of homogentisic acid (HGA), including articular cartilage, which causes ochronotic arthropathy (OA). Is an uncommon disorder worldwide. In Ecuador, the prevalence rate of the disease is unknown. Its diagnosis is performed late due to low symptomatology, so that effective treatment, in most cases, is the total arthroplasty. The early diagnosis and therapeutic treatment of AKU can reduce the incidence of complications. We present the case of a 61 year old male with ochronotic arthropathy of both knees and right hip, diagnosed by postoperative histopathology and confirmed by the clinical findings.

Key words: Ochronotic arthropaty, alkaptonuria, homogentisate 1,2 dioxygenasa, homogentisic acid, arthroplasty

TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE FIGURAS	7
INTRODUCCIÓN	9
Resumen.....	14
Abstract	14
Background.....	15
Presentación de caso.....	15
Investigación.....	17
Diagnósticos diferenciales	19
Tratamiento.....	19
Resultado y seguimiento	19
Discusión	20
Puntos de aprendizaje.....	20
Referencias documentales	21
Referencias adicionales	22

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura #1. Pigmentación color ocre y artrosis en cartílago articular del fémur de la rodilla izquierda

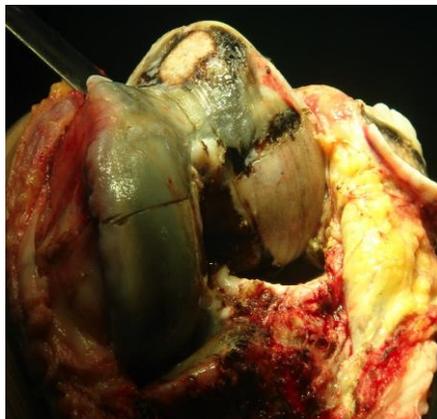


Figura #2. Fotografía de muestra de histopatológico de tejido de cartílago articular de rodilla izquierda, se evidencia pigmentación de color marrón-amarillento de morfología irregular.

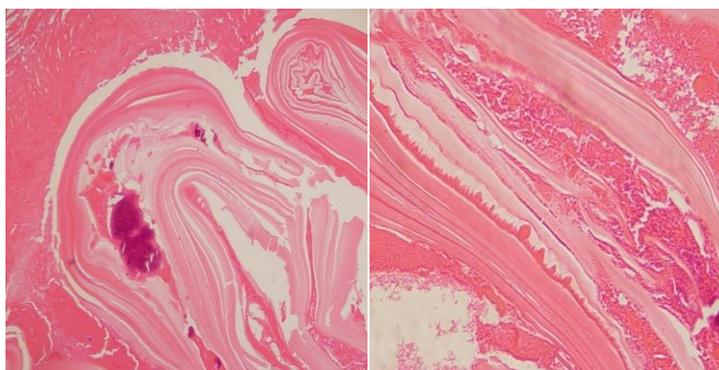


Figura #3. Pigmentación color ocre a nivel de escleras de ambos ojos y en porción distal lateral de segundo dedo de mano izquierda (A, B y C respectivamente).

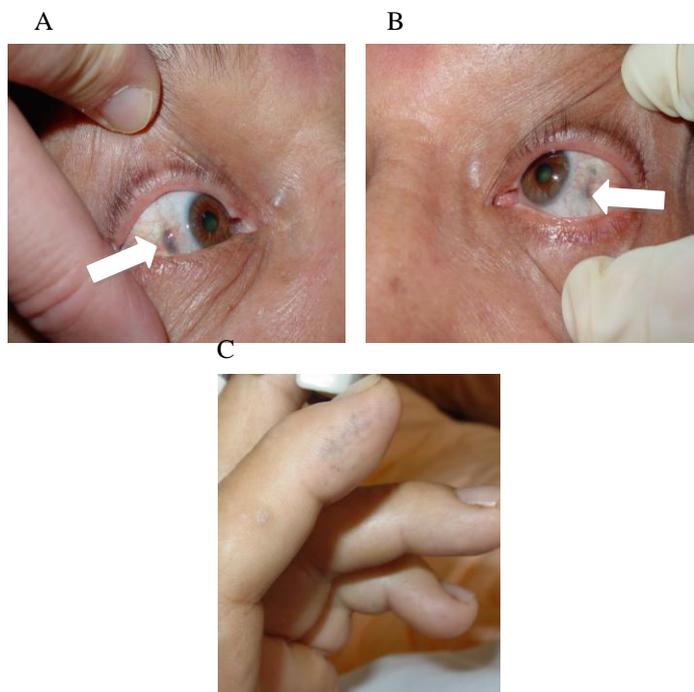


Figura #4. Cartílago de cabeza de fémur derecho con pigmentación ocre.



INTRODUCCIÓN

La alcaptonuria (AKU por su nombre en inglés Alkaptonuria); una enfermedad hereditaria poco frecuente. Su prevalencia a nivel mundial es aproximadamente de 1/125.000 y puede llegar a 1/1.000.000 de habitantes; sin embargo, la incidencia puede aumentar hasta 1:19,000 en poblaciones específicas como Europa del Este, Eslovaquia y República Dominicana (Mukand 2014). Fue la primera enfermedad humana reconocida que seguía el patrón hereditario autosómico recesivo Mendeliano descrito por Archibald Garrod en 1902 (Gallagher, 2015). Este trastorno está registrado con el número MIM (Mendelian Inheritance in Man number) 203500 (Kniffin, 2014).

La fisiopatología de la alcaptonuria se da como resultado de una alteración en el catabolismo de la tirosina; un aminoácido aromático importante en la síntesis de hormona tiroidea, catecolaminas y melanina. La tirosina se degrada por una serie de 5 reacciones enzimáticas ubicadas en los hepatocitos y células renales de los túbulos proximales (Grope, 2014). En el caso de la alcaptonuria, es el resultado de la deficiencia de la enzima homogentasiato 1,2 dioxigenasa (HGD) codificada del gen ubicado en el cromosoma 3q21-q23 (Kniffin, 2014). Es la tercera enzima involucrada en la degradación de la tirosina. Su déficit da como resultado la acumulación de su sustrato, el ácido homogentísico (HGA), impidiendo que este sea transformado en ácido maleilacetoacético. Puesto que el HGA incrementa a nivel sanguíneo se oxida y forma el ácido de benzoquinona que se polimeriza a nivel del tejido conectivo dando lugar a la triada de manifestaciones clínicas: la alcaptonuria, ocronosis y espondiloartropatía.

La AKU se define como la presencia del HGA en orina secundario a los altos niveles del sustrato en la sangre y su posterior eliminación renal. La orina al ser expuesta por un tiempo al aire se oxida y se torna de color marrón-negro (color ocre). Por otra parte, el HGA es capaz de depositarse en su forma oxidada, en diversos tejidos conectivos (piel, escleras, pulpejo de dedos, cartílago articular, etc.) proporcionándoles de pigmentación negra, dando lugar a lo que se conoce como ocronosis. El ácido de benzoquinona depositado inhibe la enzima hidroxilasa de lisina y de esta forma reduce los puentes cruzados de las fibras de colágeno. Como resultado, se obtienen tejidos vulnerables a la tensión y estrés fáciles de lesionar, causando falla del tejido conectivo, erosión del cartílago y cambios degenerativos progresivos (Hamdi, 1999). La espondiloartropatía, de igual forma facilitada por el depósito del ácido, afecta principalmente al esqueleto axial y apendicular (columna vertebral y articulaciones grandes) (Mukand 2014).

Las personas afectadas con AKU, en etapas tempranas de la vida, son por lo general asintomáticos. El cambio del color de la orina puede ser el único hallazgo clínico evidente (da Silva Martins Ferreira, 2014). Sin embargo, es un síntoma que las personas afectadas no lo toman con mucha importancia o puede pasar desapercibido por que la orina requiere de un tiempo determinado expuesto al aire para tornarse de color oscuro, lo que provoca que el diagnóstico no se lo realice de forma temprana y oportuna (Phornphutkul, 2002). La sintomatología, surge a partir de la tercera y cuarta década donde las pigmentaciones dérmicas (ocronosis cutánea) se vuelven evidentes, principalmente en el cartílago de las orejas, los dedos y las escleras (Mukand 2014). De igual forma, uno de los síntomas más comunes es la lumbalgia crónica que aparece en el mismo periodo por el depósito de HGA a nivel de las articulaciones lumbosacras, es el principal causante de que las personas acudan

a la consulta por atención médica además de ser un dolor de difícil control que no cede en su totalidad con analgésicos (Phornphutkul, 2002).

La razón por la que la artropatía ocrónica se presenta en edades avanzadas y no en la infancia la expone Hamdin N (1999) con su hipótesis que en edades tempranas puede existir una segunda línea de mecanismo de aclaramiento del HGA que involucra el sistema excretor tubular renal que secreta y elimina el ácido homogentísico y otros ácidos orgánicos, dando lugar a la AKU. Con el envejecimiento, dicho sistema disminuye su efectividad ocasionando que los niveles del ácido se aumenten en el plasma de forma lenta y progresiva llegando a acumularse con el tiempo y lesionando los tejidos, facilitando la aparición de la artropatía ocrónica.

Los tendones, músculos y ligamentos no quedan exentos de ser invadidos y afectados de la misma forma que el cartílago articular ya que el HGA es capaz de acumularse en cualquier tipo de tejido conectivo. Se han descrito casos de ruptura de tendones de forma espontánea o con mínimos esfuerzos en pacientes con ocrónosis evidente de forma intraoperatoria al evidenciar la pigmentación del cartílago articular y diagnosticada de forma retrospectiva (Manoj, 2003). Por otra parte, además de las lesiones articulares cartilaginosas, también se produce daño de otros órganos por la misma fisiopatología como es el riñón, próstata, válvulas cardíacas y las arterias coronarias (Phornphutkul, 2002).

El diagnóstico de AKU se lo realiza por la clínica de la enfermedad, principalmente por el antecedente del cambio de color de la orina (Pratibha, 2007); además de presentar los signos antes mencionados. Sin embargo, el diagnóstico se lo confirma al detectar la presencia de ácido homogentísico en orina por diversas técnicas (Mukand, 2014). Por otra parte, debido a la variabilidad de presentación de la enfermedad y su falta de detección

temprana, el diagnóstico se lo realiza en gran parte de los casos intraoperatorio al evidenciar la pigmentación negra de los cartílagos articulares de forma macroscópica y luego confirmando el diagnóstico por estudio histopatológico (Carrier, 1990).

Haciendo referencia al tratamiento de la artropatía ocrónica, se basa en una terapia sintomatológica basado en fisioterapia y analgésicos (Salazar, 2011). Sin embargo, se ha visto en varios reportes de casos que la forma más efectiva para aliviar la sintomatología articular es la artroplastia total de la articulación afectada (O'Brien, 1963). La nitisinona un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la tirosinemia tipo 1, se ha visto que disminuye la excreción urinaria de HGA al inhibir a la enzima ácido hidroxifenil piruvato dioxigenasa, evitando la formación de ácido homogentísico y su posterior acumulación y depósito en tejido conectivo (Salazar, 2011).

La importancia de esta enfermedad, a pesar de ser una enfermedad rara, radica en que existe un escaso conocimiento de la misma y falta de sospecha médica para su diagnóstico temprano. Las consecuencias que tiene a largo plazo son de alta comorbilidad para el individuo afectado. Como se observó, su diagnóstico se lo realiza por lo general de forma tardía y de forma retrospectiva, una vez que el paciente ha sido sometido a cirugía de reemplazo articular. Sin embargo, existe la posibilidad de una alternativa farmacológica, la nitisinona antes descrita, que ha presentado resultados gratificantes en estudios para el control de la AKU. A pesar de esto, se necesita de más estudios para valorar su efecto sobre la aparición futura de la AO. A continuación se realizará el reporte de un caso clínico de un paciente de 61 años diagnosticado post-operatorio de ocrónosis-alcaptonuria. De igual forma se realizará una revisión bibliográfica del tema. No se ha encontrado bibliografía ni epidemiología acerca del tema en Ecuador, ya sea por su falta de diagnóstico o por falta de

reporte. Por lo que se consideraría a este artículo como el primer reporte de caso sobre Artropatía ocrónica/Alcaptonuria dentro del país.

ARTROPATÍA OCRONÓTICA

Pablo David Ramos Murillo¹, Gabriela Aguinaga Romero, MD, MPH²

1 Pregrado Facultad de Ciencia Médicas, Universidad San Francisco de Quito, Hospital de los Valles, Quito, Ecuador.

2 Profesor Titular de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador.

Contacto: pdramosm91@gmail.com

Resumen

La ocronosis es una secuela de la alcaptonuria (AKU), trastorno hereditario autosómico recesivo causado por la deficiencia de la enzima homogentisiato 1,2 dioxigenasa (HGD). Esta patología provoca pigmentación del tejido conectivo por depósito del ácido homogentísico (HGA), incluyendo el cartílago articular, lo cual provoca la artropatía ocronótica (AO). La AO es un trastorno poco frecuente; en Ecuador, se desconoce la tasa de prevalencia de esta enfermedad. Su diagnóstico se lo realiza tardíamente, por lo que el tratamiento efectivo, en la mayoría de casos, consiste en la artroplastia total. Su diagnóstico y tratamiento terapéutico temprano pueden disminuir la incidencia de sus complicaciones. A continuación presentamos el caso de un varón de 61 años con artropatía ocronótica de ambas rodillas y cadera derecha, diagnosticada por examen histopatológico post-operatorio y confirmada a partir de los hallazgos del cuadro clínico.

Palabras clave: Artropatía ocronótica, alcaptonuria, homogentisiato 1,2 dioxidasa, ácido homogentísico, artroplastia.

OCHRONOTIC ARTHROPATHY

Abstract

Ochronosis is a sequel of alkaptonuria (AKU), an autosomal recessive inherited disorder caused by deficiency of the enzyme homogentisate 1,2 dioxygenase (HGD). This condition causes pigmentation of the connective tissue by the deposition of homogentisic acid (HGA), including articular cartilage, which causes a ochronotic arthropathy (OA). OA is an uncommon disorder; in Ecuador, the prevalence rate of the

disease is unknown. Its diagnosis is performed lately, so that effective treatment, in most cases, is the total arthroplasty. The early diagnosis and therapeutic treatment of AKU can reduce the incidence of complications. We present the case of a 61 year old male with ochronotic arthropathy of both knees and right hip, diagnosed by postoperative histopathology and confirmed by the clinical findings.

Keywords: Ochronoticarthropaty, alkaptonuria, homogentisate 1,2 dioxygenasa, homogentisicacid, arthroplasty

Background

La ocronosis es el término utilizado para describir los depósitos de pigmento que se forman en el tejido conectivo en los pacientes con alcaptonuria. Se caracteriza por el depósito del HGA en piel, escleras, pulpejo de dedos y cartílago. Es una manifestación clínica, de aparición tardía, de la AKU; una enfermedad hereditaria autosómica recesiva poco prevalente con reporte de 1:125,000 hasta 1:1 millón a nivel mundial. Es el resultado de la deficiencia de la enzima homogentisato 1,2 dioxigenasa (HGD), involucrada en el metabolismo de la tirosina y fenilalanina. Dicha enzima, encargada de catalizar la conversión del ácido homogentísico (HGA) hacia ácido maleilacetoacético, al encontrarse deficiente da como resultado la acumulación de HGA, y posteriormente ocronosis. La AKU es asintomática en etapas tempranas, teniendo como único síntoma, el oscurecimiento de la orina que suele pasar desapercibido. Entre la tercera y cuarta década de vida, la ocronosis y la AO se vuelven evidentes. Es importante hablar sobre este trastorno por su poca prevalencia a nivel mundial. En Ecuador se desconoce este dato ya sea por falta de diagnóstico o por falta de reporte. Al dar sintomatología en edades avanzadas su diagnóstico se lo realiza tardíamente. En este caso los hallazgos fueron intraoperatorios, al evidenciar pigmentación negra del cartílago articular afectado. La nitisinona es un fármaco que reduce los niveles de HGA. Si se lo usa de forma temprana, puede prevenir la AO. Sin embargo, por su falta de diagnóstico su tratamiento final es el reemplazo articular total.

Presentación de caso

Se trata de un individuo de 61 años de edad, masculino, nacido y residente en La Maná, provincia de Cotopaxi. Como antecedentes personales, fue asmático desde la infancia

con buen control. Fue sometido a tenorrafia de tendón rotuliano de rodilla derecha secundario a caída hace 8 años donde se evidenció tejido de características necróticas (grisáceos); reporte histopatológicos con evidencia de tejido conectivo degenerativo, hialinizado y pigmentos de hemosiderina con reacción inflamatoria crónica. Además, antecedente de colecistectomía laparoscópica, 3 años previos a cuadro actual. Como antecedente patológico familiar, papá que fallece de Guillan Barré. Además de historia de consanguinidad, entre padre y madre.

Paciente acude por dolor crónico en extremidades inferiores en extremidades inferiores de 3 años de evolución, de aparición progresiva, localizada a nivel de rodillas, bilateral, que en un inicio provoca dificultad para subir y bajar escaleras. Refiere que dolor se intensifica en los últimos meses, imposibilitando la deambulacion. No cede con analgesia ni con terapia física; se irradia a caderas y región lumbar, no se acompaña de edema, eritema o calor en articulaciones. No reporta historia de trauma.

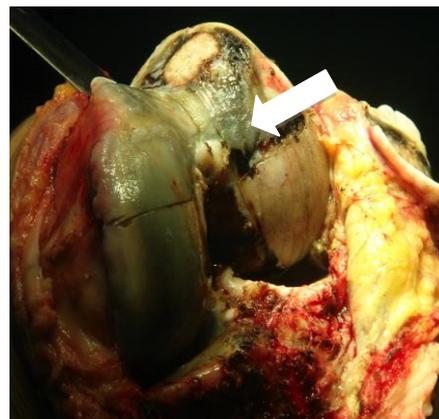


IMAGEN 1. Ocronosis osteoarticular en fémur de rodilla izquierda (fecha)
Fuente: Dr Pablo Ramos G.

Diagnosticado de artrosis de rodillas, es sometido a artroplastia total de rodilla izquierda. Durante el transquirúrgico se evidencia sinovial hipertrófica, apariencia necrótica de cartílago y meniscos. Tejidos osteoarticulares con pigmentación negra que se extiende por carillas articulares (Imagen 1). Como resolución del cuadro se colocó prótesis total. En la valoración funcional postquirúrgica inmediata, se constata extensión y flexión completa, estabilidad lateral y anteroposterior además de corrección de varo.

Se envían fragmentos de tejido para cultivo por sospecha de infección, obteniendo resultados negativos en 48 horas. Además, se remitió tejidos a patología por sospecha de tejido necrótico maligno. Informe histopatológico reporta, evidencia de tejido óseo revestido con cartílago degenerado, y depósito de material no identificable de color negro. En la

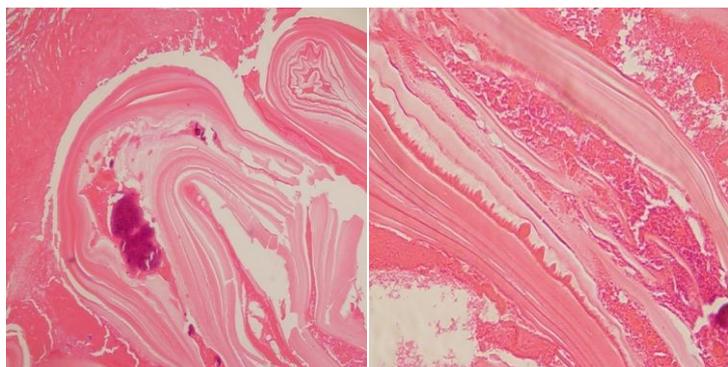


IMAGEN 2. Microscopía de tejido cartilaginoso de rodilla izquierda. muestra acúmulos de pigmento marrón-amarillento de morfología irregular.

Fuente: Dra Patricia Pontón.

microscopía se hace evidente acúmulos de pigmento sin atipia (imagen 2). Reporte final informa que el pigmento depositado es un polímero derivado del ácido homogentísico, diagnóstico de ocrónosis/alcaptonuria.

Con el diagnóstico y después de realizar revisión bibliográfica, se evidencia otros signos característicos de la AKU. Existe la presencia de pigmentación grisácea-negra a nivel de dedos de mano, cartílago de orejas y escleras de ambos ojos (Imagen 3). Además, al dejar reposar por 6 horas una muestra de orina, se consiguió el cambio de color de la misma, lo cual contribuyó con el diagnóstico.

Tres y seis meses después, se realiza nueva intervención quirúrgica de rodilla y cadera derecha, respectivamente. Reemplazo articular de cadera por presentar fractura

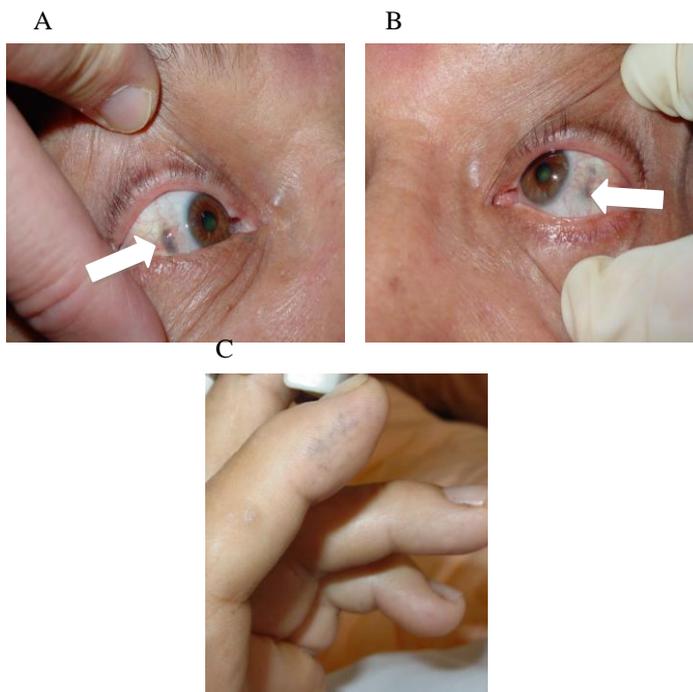


IMAGEN 3. A. Signo de Osler ojo derecho; B. Signo de Osler ojo Izquierdo. C. Pigmento ocrónico en segundo dedo de mano izquierda.

Fuente: Dr Pablo Ramos G.



IMAGEN 4. Cabeza de fémur derecho con ocrónosis.

subcapital secundaria a caída. De igual forma, se hace evidente tejido osteoarticular de iguales características que las observadas en la cirugía previa (imagen 4). Informes histopatológicos evidencian similares hallazgos que el reporte previo, sin evidencia de malignidad.

Investigación

La ocrónosis es un trastorno metabólico hereditario, tipo autosómico recesivo. Es la primera enfermedad humana reconocida que seguía el patrón hereditario autosómico recesivo Mendeliano descrito por Archibald Garrod en 1902 (1). Resultado de una alteración en el catabolismo de la tirosina, causado por la deficiencia de la enzima homogentiasiatodioxigenasa. El déficit de HGD ocasiona el aumento de su sustrato, ácido homogentísico (2). Este ácido se deposita en el tejido conectivo donde se polimeriza y da una pigmentación negruzca-azulosa (ocre), secuela de la alcaptonuria (3).

En edades tempranas el mecanismo de aclaramiento renal es eficiente para eliminar el HGA, evitando su acumulación. Con los años, dicho sistema disminuye su eficacia

ocasionando que los niveles de HGA se aumenten en el plasma de forma lenta y progresiva, llegando a acumularse para luego depositarse en el tejido conectivo, dando lugar a la ocronosis que se presenta posteriormente en edades avanzadas (4).

El cambio del color de la orina, alcaptonuria, es el único hallazgo clínico evidente en edades tempranas (5). La orina fresca tiene color normal por lo que el individuo no percibe ninguna alteración (6). La sintomatología relevante de este trastorno, se manifiesta a partir de la cuarta década donde aparecen las pigmentaciones en el cartílago de las orejas, los dedos y las escleras (Signo de Osler) (7). La artropatía, generalmente se inicia en región lumbar, se asemeja a espondilitis anquilosante y constituye uno de los síntomas de mayor relevancia e incluso característico de la historia natural de la enfermedad. Es el principal causante de que las personas consulten por atención médica (8). En las técnicas de imagen, es característico la pérdida de lordosis lumbar, disminución del espacio intervertebral, calcificaciones discales y en algunos casos fusión de los cuerpos vertebrales (11, 12).

Los tendones, músculos y ligamentos no quedan exentos de ser afectados. Se ha visto que puede existir ruptura de tendones con mínimos esfuerzos. El estudio de Phornphutkul C, et.al evidenció que de sus 58 pacientes, el 57% (33 personas) tenían hallazgos relacionados a los tendones, incluyendo 12 con engrosamiento del tendón de Aquiles (8). Manoj Kumar RV, reporta 3 casos distintos de ruptura espontánea de tendones en pacientes con ocronosis evidente intraoperatoria y diagnosticada de forma retrospectiva (9). Estos datos explican el antecedente de tenorrafia que el caso reportado presentó 8 años previos a su cuadro de artropatía.

El diagnóstico de ocronosis es atribuido por la clínica de la enfermedad, principalmente por el antecedente del cambio de color de orina (10). Además, de los signos antes mencionados. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se dá al medir los niveles de HGA (11).

Debido a la baja prevalencia y la presentación de los síntomas de AO en edades avanzadas el diagnóstico de ocronosis/alcaptonuria se lo realiza intraoperatorio en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo articular al evidenciar la pigmentación negra de los cartílagos articulares. La rodilla es la articulación que se afecta con más frecuencia afectando hasta un 64% de los casos en pacientes entre 40 a 50 años. La pelvis y articulación sacroiliaca se afecta en un 35% en pacientes mayores a 50 años. Los hombros se afectan en un 43% (12).

Diagnósticos diferenciales

Entre los diferentes diagnósticos a considerar al enfrentarse con un caso de artralgia y lumbalgia se incluyen la espondilitis anquilosante, hernia de disco, amiloidosis, artritis reumatoidea, artrosis, sinovitis vellonodular por la coloración café del tejido sinovial y la enfermedad gotosa.

Tratamiento

No existe una terapia o tratamiento profiláctico definido para este trastorno. El tratamiento es de soporte sintomatológico para minimizar las artralgias. Se basa en cambios en la dieta, fisioterapia y analgésicos. La nitisinona usado para el tratamiento de la tirosinemia tipo 1 se ha visto que disminuye la excreción urinaria de HGA al inhibir a la enzima ácido hidroxifenil piruvato dioxigenasa, evitando la formación de ácido homogentísico y su posterior acumulación y depósito en tejido conectivo (13). Por lo tanto, junto con un diagnóstico temprano, su uso puede ayudar a prevenir o disminuir la aparición de artropatía ocrónica.

Según Hanget.al, consideran que el desbridamiento artroscópico junto a la inyección intraarticular de hialuronato de sodio brindan buenos resultados terapéuticos (14). Sin embargo, en la revisión de Gil, et.al, se reporta que esta terapia da mejoría temporal, retardando la necesidad de artroplastia articular hasta por 18 meses (12). La cirugía de reemplazo articular mejora significativamente el dolor y la función articular en pacientes mayores de 55 años con artropatía ocrónica (12, 13, 15). Estos datos concuerdan con el caso reportado donde nuestro paciente también presentó mejoría posterior a los reemplazos articulares pudiendo reincorporarse a las actividades diarias.

Resultado y seguimiento

El paciente presentó buena respuesta a las cirugías realizadas, logrando así, reincorporarse a sus actividades diarias sin ninguna complicación. Cinco años después, fue diagnosticado de mieloma múltiple; cuadro mortal, llevándolo a fallecer de shock séptico y posterior paro cardio-respiratorio terminal.

Discusión

La artropatía ocrónica es una secuela, de aparición tardía, de los pacientes que sufren de alcaptouria; enfermedad de baja prevalencia mundial. En una revisión global realizada se encontró que aproximadamente 600 casos de AO han sido reportadas desde 1962 hasta 2004 (12). Está dado por la acumulación en el tejido conectivo del HGA, secundario a la deficiencia hereditaria de la enzima HGD. La artralgia es el síntoma principal por el cual acuden a consulta médica. Por su falta de sospecha y conocimiento, no se lo considera dentro de los diagnósticos diferenciales. Por esta razón, no se sospecha de AO hasta evidenciar la pigmentación de tejido articular durante una cirugía de reemplazo articular. La artroplastia es el tratamiento de elección para aliviar sintomatología. Sin embargo, existen tratamientos que no curan la alcaptonuria pero que permiten controlarla; junto con un diagnóstico temprano se puede prevenir el desarrollo futuro de OA. Así pues, es de gran importancia la implementación de tamizaje en edades tempranas.

Puntos de aprendizaje

1. AO al ser una enfermedad poco prevalente, su conocimiento es escaso así como los casos reportados.
2. En Ecuador no existen datos sobre la prevalencia de la enfermedad, ya sea por falta de diagnóstico o de reporte.
3. Al no existir sospecha clínica de la enfermedad, su diagnóstico se lo suele realizar intraoperatorio al evidenciar la pigmentación de cartílago articular.
4. La cirugía de reemplazo articular no es un tratamiento curativo, pero alivia significativamente la sintomatología.
5. El implementar técnicas de tamizaje ayudaría a realizar un diagnóstico temprano y la implementación de terapias que disminuirían la incidencia de artritis ocrónica.

Referencias documentales

1. Gallagher J, Ranganath L and Boyde A. Lessons from rare diseases of cartilage and bone. *Current Opinion in Pharmacology* 2015, 22:107-114.
2. J.A. Gallagher, et al., Alkaptonuria: An example of a “fundamental disease”—A rare disease with important lessons for more common disorders, *Semin Cell Dev Biol* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.02.020>
3. Guillén Mendoza D and Quiroga de Michelena M. Primer caso reportado de alcaptonuria en Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014;31 (4):793-5.
4. Hamdi N, Cooke TDV, Hassan B. Ochronotic arthropathy: case report and review of the literature. *International Orthopaedics (SICOT)* (1999) 23:122-125.
5. da Silva Martins Ferreira AM, Lima Santos F, Castro Costa AM, Pereira Barbosa BM, Reis Rocha RM, Fontes Lebre JF. Osteoartrose do joelho secundária a ocronose – Caso clínico. *Rev Bras Ortop*. 2014;49:675-680.
6. Khaled A., Kerkeni N., et al. Endogenous ochronosis: case report and a systematic review of the literature. *International Journal of Dermatology* 2011, 50, 262–267
7. Mukand L, Manoj T, Sandeep K. Alkaptonuric ochronosis. *Orthopedics*. 2014; 37(12):e1141-e1149.
8. 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.
9. Manoj Kumar RV and Rajasekaran S. Spontaneous tendon ruptures in alkaptonuria. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85:83-886
10. Pratibha K, Seenappa and T, Ranganath K. Alkaptonuric ochronosis: report of a case and brief review. *Indian J Clin Biochem*. 2007; 22:158–161. doi:10.1007/BF02913337.
11. Azami A., et al. Alkaptonuric ochronosis: a clinical study from Ardabil, Iran. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2014; 17: 327–332
12. Gil, J. Et al. Orthopedic Manifestations of Ochronosis: Pathophysiology, Presentation, Diagnosis, and Management. *The American Journal of Medicine*, Vol 129, No 5, May 2016
13. Salazar Ponce R, Varela RP, Bautista MW, et al. Ochronosis: descripción de dos casos familiares, reseña histórica y revisión de literatura. *Rev Colomb Reumatol* vol.18 Núm. 4, diciembre 2011, pp. 304-310.
14. Hang X, Jianzhao W, Fuying Ch, et al. Ochronotic arthritis of bilateral knees: a case report. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(5):8185-8189.
15. O'Brien W, La Du BN, Bunim JJ. Biochemical, pathologic and clinical aspects of alcaptonuria, ochronosis, and ochronotic arthropathy. *Am J Med*. 1963;34:813–38.

Referencias adicionales

Kniffin, C. (2014). ALKAPTONURIA; AKU. 20/07/2016, de OMIM Sitio web:
<http://www.omim.org/entry/203500?search=203500&highlight=203500>

Grompe, M. (2014). Disorders of tyrosine metabolism . 20/07/2016, de UpToDate Sitio web:
http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/disorders-of-tyrosine-metabolism?source=search_result&search=alkaptonuria&selectedTitle=1~10