Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 22/02/2020
Data de Aprovação: 05/06/2020

RELATO DE CASO

Alcaptonúria: odisseia diagnóstica revelando uma rara doença metabólica hereditária

Alkaptonuria: diagnostic odyssey unraveling a rare metabolic disease

Daniely Passos Camara[1], Isabela Cristina Silva Lima[1], Julia Marques Verissimo da Silva[1], Tharcila Borges Castro da Rocha[1], Fabiana Schneider[2], Jacqueline Harouche Rodrigues Fonseca[3], Zumira Aparecida Carneiro[1], Charles Marques Lourenco[1]

Palavras-chave:
alcaptonúria,
ocronose,
ácido homogentísico,
tirosina,
tratamento farmacológico.

Resumo

Introdução: A alcaptonúria é uma doença autossômica recessiva rara, decorrente da deficiência da enzima ácido homogentísico-oxidase, produzida pelo fígado e rins, envolvida no metabolismo dos aminoácidos fenilalanina e tirosina. Na ausência desta enzima, ocorre o acúmulo de pigmento ocronótico. As manifestações clínicas mais importantes da ocronose são artropatia, pigmentação ocular e cutânea, urina escura e acometimento cardiovascular. A nitisinona (NTBC) é uma benzoilciclohexano-1,3-diona que inibe reversivelmente a atividade da etapa enzimática imediatamente antes da dioxigenase homogentisada, reduzindo, assim, a produção de ácido homogentísico (HGA). Dessa forma, considera-se que a nitisinona pode ser um tratamento potencial para a alcaptonúria. Relatamos primeiro paciente brasileiro tratado com NTBC após diagnóstico inicial errôneo de porfiria congênita. **Relato de Caso:** Paciente, sexo masculino, encaminhado por escurecimento da urina por volta dos dois anos de idade, obteve, após investigação inicial para porfiria, diagnóstico de alcaptonúria aos 3 anos de idade. Aos 8 anos, começou o tratamento com NTBC, observando-se diminuição expressiva do ácido homogentísico e da coloração da urina, ocorrendo, porém, aumento da tirosina e sintomas de dor ocular que foram manejados com diminuição da dose do medicamento. **Discussão:** Embora considerada uma doença tipicamente de adultos, os sintomas da alcaptonúria iniciam-se na infância e possuem um curso progressivo e devastador. O diagnóstico precoce dessa enfermidade permite a realização de medidas terapêuticas, como o uso do NTBC, prevenindo a progressão das manifestações da doença e o surgimento de sequelas irreversíveis.

Keywords:
alkaptonuria,
ochronosis,
homogentisic acid,
tyrosine,
drug therapy.

Abstract

Introduction: Alkaptonuria is a rare autosomal recessive disorder due to the deficiency of the enzyme homogentisic-oxidase, produced by the liver and kidneys, which is involved in phenylalanine and tyrosine metabolism. In the absence of this enzyme, the accumulation of ochronous pigment occurs. The most important clinical manifestations of ochronosis are arthropathy, ocular and cutaneous pigmentation, dark urine and cardiovascular involvement. Nitisinone (NTBC) is a benzoylcyclohexane-1,3-dione that reversibly inhibits the activity of the enzyme step immediately before the homogenized dioxygenase, thereby reducing the production of homogentisic acid (HGA). Thus, it is considered that nitisinone may be a potential treatment for alcaptonuria. Here we report the first Brazilian patient treated with NTBC after a misdiagnosis of congenital porphyria. **Case Report:** Male patient, referred for evaluation of urine darkening at two years of age, was diagnosed with alkaptonuria at 3 years of age. At 8 years of age, he was started on NTBC therapy with markedly homogentisic acid decrease. Tyrosine increase and ocular pain were noticed and were managed reducing NTBC dosage. **Discussion:** Although considered a typically adult disease, the symptoms of alkaptonuria begin in childhood and have a progressive and devastating course. Early diagnosis of this disease allows the implementation of therapeutic measures, such as the use of NTBC, preventing the progression of disease manifestations and the appearance of irreversible sequelae.

[1] Centro Universitário Estácio de Ribeirão Preto, Faculdade de Medicina - Ribeirão Preto - SP - Brasil.
[2] Universidade de Cuiabá (UNIC), Faculdade de Medicina - Cuiabá - MT - Brasil.
[3] Laboratório DLE, Bioquímica Genética - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

Endereço para correspondência:
Charles Marques Lourenco.
Centro Universitário Estácio de Ribeirão Preto. Rua Abrahão Issa Halach, 980 - Ribeirânia, Ribeirão Preto - SP. Brasil. CEP: 14096-160. E-mail: charlesgenetica@gmail.com

DOI: 10.25060/residpediatr-2022.v12n1-274

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

INTRODUÇÃO

A alcaptonúria (AKU) é uma doença hereditária de caráter autossômico recessivo resultante de um distúrbio do metabolismo da fenilalanina e tirosina, causada pela mutação do gene HGD, localizado na região cromossômica 3q21-q23, que codifica a enzima homogentisato-1,2-dioxigenase. A diminuição dessa enzima, que se expressa, principalmente nos rins e no fígado, é acompanhada pelo acúmulo de ácido homogentísico em diversos tecidos e por sua eliminação na urina[1-3], na qual pode ser espontaneamente oxidada em pigmento enegrecido[3].

Trata-se de uma doença genética já presente ao nascimento, embora as manifestações ocronóticas da doença surjam tipicamente após os 30 anos de idade. A razão, contudo, para o aparecimento tardio da ocronose continua sendo desconhecida e a história natural ainda não se encontra completamente caracterizada[4,5].

A alcaptonúria é uma doença rara. Afeta entre 1 em 250.000 a 1 em 1.000.000 pessoas, embora em algumas áreas, como Eslováquia e República Dominicana, a incidência seja muito mais alta[4,6]. O risco de recorrência desta patologia em próximas gestações do casal é de cerca de 25%[4,7].

Quando há interferência da via catabólica por deficiência enzimática da HGD, o ácido homogentísico acumula-se no sangue e é eliminado em grandes quantidades na urina. Em contato com o ar, o ácido homogentísico oxida-se e polimeriza, dando origem a um pigmento negro, a alcaptona, que dá cor à urina dos indivíduos com esta doença. Este pigmento deposita-se, também, no tecido conjuntivo dando-lhe um aspeto acinzentado[8,9]. A conversão desse ácido para um polímero pigmentado semelhante à melanina, e a sua ligação ao tecido conjuntivo, especialmente cartilagem, chamada ocronose, são a base principal para a fisiopatologia da doença. A deposição do excesso do ácido em diferentes estruturas intra e extra-articulares com alto conteúdo de tecido conjuntivo provoca pigmentação negro-acastanhada e enfraquecimento, resultando em degeneração do tecido e, finalmente, osteoartrose[10,11].

As características clínicas mais comuns são a descoloração da urina, pigmentação da pele, esclera e cartilagem auricular e artropatia ocronótica afetando principalmente os discos vertebrais e as grandes articulações. Manifestações menos comuns incluem cálculos renais, uretrais e da próstata e anormalidades cardiovasculares, como valvulopatia, além de rupturas de músculos, tendões, ligamentos, e fraturas[1,4]. Descompensação metabólica aguda pode ocorrer apresentando complicações fatais, como hemólise e/ou metemoglobinemia[1,7].

A nitisinona (NTBC) é uma benzoilciclohexano-1,3-diona que inibe reversivelmente a atividade do passo enzimático imediatamente antes da dioxigenase homogentisada, reduzindo, assim, a produção de ácido homogentísico (HGA). Dessa forma, considera-se que a nitisinona pode ser um tratamento potencial para a alcaptonúria. Um efeito colateral da terapia NTBC, contudo, é a elevação dos níveis plasmáticos de tirosina de maneira análoga à tirosinemia tipo 2[12], outra condição relacionada que causa hiperqueratose palmo-plantar dolorosa e sintomas oculares descritos como conjuntivite e ulceração corneana semelhante à herpética[11].

Relatamos aqui o primeiro caso de paciente brasileiro com alcaptonúria com diagnóstico confirmado tanto por exames bioquímicos quanto por análise genético-molecular e sua resposta ao tratamento com NTBC.

RELATO DE CASO

Paciente, sexo masculino, 10 anos, branco, filho de pais saudáveis e não-consanguíneos, por volta de um ano e meio de idade foi encaminhado ao pediatra por apresentar coloração anormal da urina (Figura 1). A pigmentação da urina também era observada na roupa do paciente (Figura 2). Foi encaminhado para avaliação por conta dos sinais apresentados, no entanto, dada a normalidade nos exames bioquímicos gerais, foi encaminhado para avaliação com nefrologista. A avaliação com nefrologista não apontou para a causa das alterações observadas na urina do paciente.

Em avaliação médica subsequente, fez-se suspeita diagnóstica de porfiria congênita a qual, posteriormente, foi descartada após realização dos testes bioquímicos direcionados (Tabela 1), além de, clinicamente, paciente não relatar fotossensibilidade cutânea, achado comum na porfiria congênita cutânea.

Diante disso, paciente foi encaminhado para unidade de genética para elucidação diagnóstica, pois seguia apresentando da alteração da pigmentação urinária. Fez-se a hipótese de alcaptonúria com base nos achados clínicos do paciente, sendo solicitados os exames direcionados para essa hipótese de base (Tabela 2). O diagnóstico bioquímico de alcaptonúria

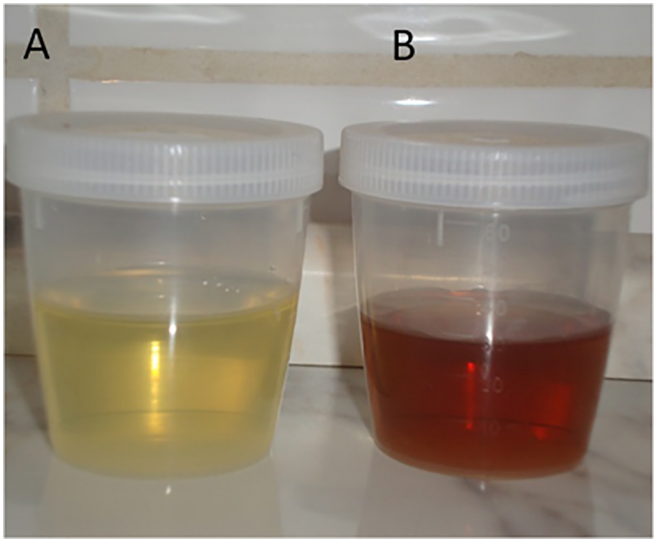


Figura 1. A. Amostra de urina antes de exposição à luz; **B.** Pigmentação anormal da urina do paciente após exposição à luz.
Fonte: Os autores (2019).

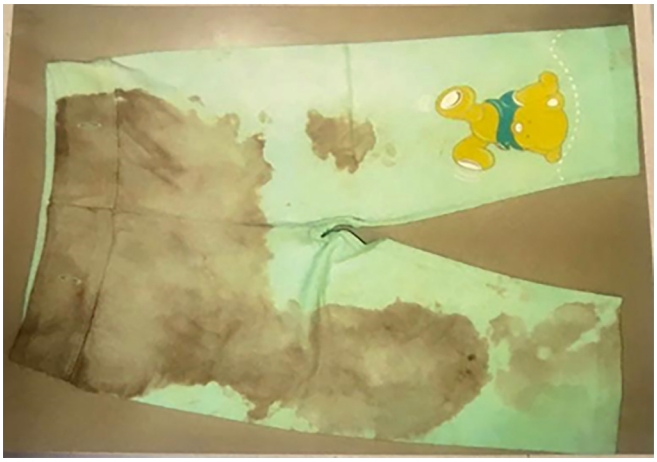


Figura 2. Pigmentação do tecido usado pelo paciente após eliminação de urina e exposição à luz.
Fonte: Os autores (2019).

Tabela 1. Testes bioquímicos para porfiria congênita.

Testes bioquímicos	Resultado da amostra	Valores de referência
Porfobilinogênio	Negativo	Negativo
Uroporfirinas	Negativo	Negativo
Tirosinúria	Negativo	Negativo
Coproporfirinas	Negativo	Negativo
Porfirinas	Negativo	Negativo
Ácido delta aminolevulínico	6,2mg/g	Até 4,5mg/g
Protoporfirinas	Negativo	Negativo
Análise de ácidos orgânicos	Perfil cromatográfico não característico de acidemia orgânica	

Fonte: Os autores (2019).

foi realizado através da dosagem do ácido homogentísico na urina e foi corroborada pela análise molecular do gene HGD. Sequenciamento direto de todos os exons codificantes do gene HGD revelou a presença de duas mutações missense, herdadas de seus genitores: a mutação c.808 G>A (p.G270R) no exon 11 e mutação c.557 T>A (p.M186K) no exon 9.

Posteriormente à elucidação do quadro clínico do paciente, foram feitos exames complementares para avaliar se havia o acometimento de outros órgãos associados à doença, como exames cardíacos, otorrinolaringológico, radiografia de mãos, de punhos, de tórax e dos seios da face, polissonografia, ultrassom de abdome total. Os exames complementares foram todos normais, com exceção de ecocardiograma que evidenciou insuficiência mitral leve.

Diante do diagnóstico e na ausência de outras terapias específicas, optou-se, em conjunto com a família, pela utilização do NTBC como terapia para a doença, compreendendo-se riscos e benefícios dessa estratégia terapêutica.

Tabela 2. Determinação quantitativa de aminoácidos por HPLC e teste qualitativo em urina.

Aminoácidos	Resultado da amostra (micromoles/L)	Valores de referência (micromoles/L)
Ácido aspártico	10,1	1 – 24
Ácido glutâmico	74,8	5 – 150
Serina	69,1	69 – 187
Histidina	50,3	41 – 125
Glutamina	472,2	254 – 823
Glicina + Treonina + Arginina	327,2	172 – 707
Alanina	299,8	152 – 547
Tirosina	38,4	24 – 115
Triptofano	39,1	0 – 79
Metionina	12,7	7 – 47
Valina	134,1	74 – 321
Fenilalanina	33,7	26 – 91
Isoleucina	32,6	22 – 107
Leucina	65,6	49 – 216
Ornitina	69,9	10 – 163
Lisina	106,6	48 – 284
Teste qualitativo na urina	Presença de ácido homogentísico	

Fonte: Os autores (2019).

Paciente iniciou o tratamento com NTBC com 8 anos de vida, seguindo acompanhamento clínico mais frequente desde então. Os níveis de tirosina no plasma estavam dentro do intervalo de referência antes do início do NTBC.

O NTBC foi iniciado em uma dose inicial de 2mg/dia. Na primeira semana de tratamento, o paciente queixou-se de "dor ocular" e fotofobia (tratada com analgésicos), mas a avaliação oftalmológica com lâmpada de fenda não mostrou achados anormais. O NTBC foi interrompido por um mês e o paciente não relatou nenhum sintoma após uma semana.

A droga foi iniciada novamente em dose menor (1,5mg/dia) no mês seguinte. Os níveis de tirosina após um mês de tratamento aumentaram rapidamente, mas acompanhados pela diminuição do HGA na urina. O HGA na urina e os níveis de tirosina no plasma foram, então, medidos longitudinalmente a esta dose (1,5mg/dia) durante um ano.

O paciente não apresentou outras queixas oculares e foi avaliado pelo oftalmologista a cada 3 meses. Observou-se que as concentrações de tirosina oscilavam e, posteriormente, permaneciam em níveis significativamente mais altos (embora as doses de NTBC diminuíssem para 1,5mg/dia) (Gráfico 1), enquanto uma queda significativa na HGA continuou e atingiu um platô. Nenhuma restrição dietética foi realizada, mas o paciente foi monitorado de perto com mensurações mensais de tirosina (os níveis de tirosina permaneceram altos, mas estáveis nos últimos 6 meses).

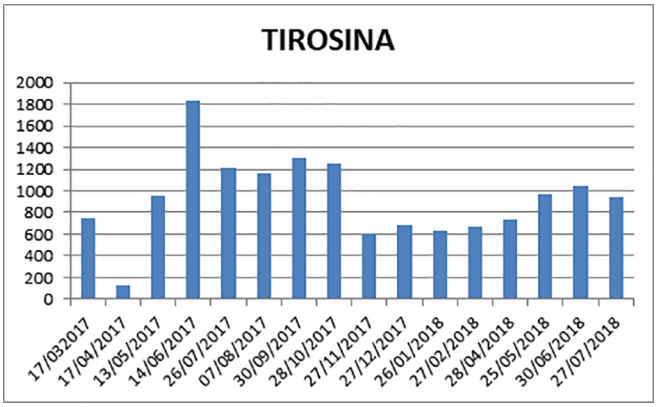


Gráfico 1. Níveis de tirosina após início do tratamento com NTBC.
Fonte: Os autores (2019).

DISCUSSÃO

A alcaptonúria (AKU) é um distúrbio metabólico hereditário raro do metabolismo da tirosina que resulta de um defeito em uma enzima chamada homogentisato1,2-dioxigenase[11], como foi observado nesse paciente, onde revelou a presença de duas mutações missense, herdadas de seus genitores e, como resultado disso é que o ácido homogentísico (HGA) se acumula no corpo. Embora considerada uma doença tipicamente de adultos, os sintomas da alcaptonúria iniciam-se na infância e possuem um curso progressivo e devastador[12].

O HGA é fundamental para a fisiopatologia dessa doença e as consequências observadas do acúmulo dessa substância (com a consequente formação dos polímeros que se depositam no tecido conjuntivo) se manifestam na forma de espondiloartropatia, ruptura de ligamentos/músculo/tendões, doença cardíaca valvular (incluindo estenose aórtica) e cálculos renais[11], porém, paciente do relato apresentou apenas uma insuficiência mitral leve, o que pode ser explicado por tratar-se ainda de paciente pediátrico e as lesões em tecido conjuntivo serem cada vez mais presentes com o avançar da idade.

O diagnóstico precoce dessa enfermidade permite a realização de medidas terapêuticas. O tratamento mais eficaz para reduzir o HGA e seus polímeros é com o uso do NTBC[13], prevenindo a progressão das manifestações da doença e o surgimento de sequelas irreversíveis. Embora estudos revelem melhora dos níveis de HGA sérico em pacientes adultos, como consequência prevenindo a ocronose[13], não há, por exemplo, regressão de lesões articulares e valvulares já estabelecidas, o que reforça a necessidade de início de terapia mais precocemente possível. Dessa forma, é válido observar notarmos que, no paciente do relato, houve melhora significativa dos níveis de HGA séricos com a introdução do NTBC, não havendo progressão - até o momento - dos sintomas relatados nessa enfermidade, apesar de se tratar ainda de um período curto de observação terapêutica.

A nitisinona (NTBC) é uma benzoilciclohexano-1,3-diona que inibe reversivelmente a atividade do passo enzimático imediatamente antes da dioxigenase homogentisada, reduzindo, assim, a produção de ácido homogentísico (Figura 3). Dessa forma, considera-se que a nitisinona pode ser um tratamento para a alcaptonúria. As doses de NTBC de 0,5 a 2mg/dia mostraram reduzir os níveis de HGA em aproximadamente 95%[11].

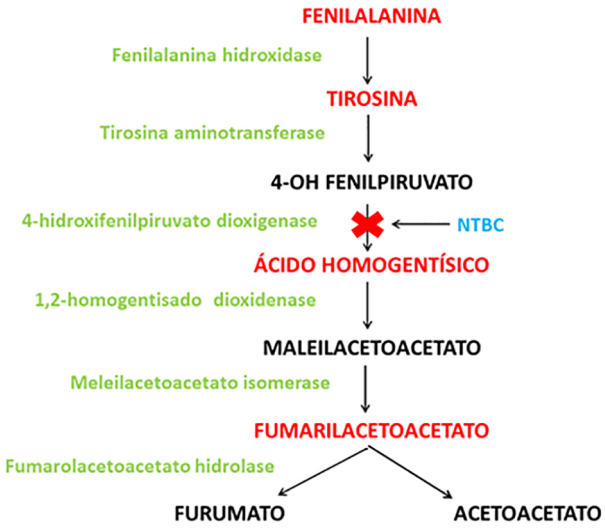


Figura 3. Efeito da nitisinona na via de degradação metabólica da tirosina.
Fonte: Os autores (2019).

Usualmente, ao se iniciar o uso de NTBC, ocorre diminuição do ácido homogentísico[14], o que foi observado de maneira semelhante no nosso paciente, ocorrendo uma redução drástica desse metabólito nos primeiros meses de tratamento.

Da mesma maneira após o início do NTBC, observa-se o aumento da tirosina sérica[14], o que também foi evidenciado no nosso paciente e pode ter sido um dos motivos que contribuíram para os sintomas de dor ocular apresentados por ele durante o primeiro mês de terapia.

Um efeito colateral da terapia NTBC é a elevação dos níveis plasmáticos de tirosina de maneira análoga à tirosinemia tipo 2. O aumento excessivo da tirosina leva à formação de depósitos de cristais na córnea e complicações oculares, embora vários estudos tenham mostrado que a alta tirosina isoladamente pode não estar relacionada necessariamente aos sintomas oculares e que alguns pacientes são capazes de tolerar níveis de tirosina no plasma de mais de 1.000Mm[13]. No caso, o paciente, após a primeira semana de tratamento, queixou-se de "dor ocular" e fotofobia (tratada com analgésicos), mas a avaliação oftalmológica com lâmpada de fenda não mostrou achados anormais. O NTBC foi interrompido por um mês e o paciente, após o retorno da medicação, não relatou mais nenhum sintoma ocular.

A alcaptonúria é uma doença metabólica progressiva cujos sintomas apresentam-se inicialmente na infância,

embora o diagnóstico seja feito habitualmente na idade adulta quando o paciente apresenta múltiplas sequelas da doença. Em vigência de novas possibilidades terapêuticas apresentadas pelo uso do NTBC, torna-se fundamental iniciar a terapia o quanto mais precoce, a fim de evitar sequelas irreversíveis de órgãos-alvo, especialmente articulações, tecidos cartilaginosos e válvulas cardíacas, comumente encontradas em pacientes adultos com a doença e que podem ser prevenidos com a diminuição do ácido homogentísico a partir do uso do NTBC.

REFERÊNCIAS

1. Ventura-Ríos L, Hernández-Díaz C, Gutiérrez-Pérez L, Pichardo-Bahena R, Cedeño-Garcidueñas AL, Pineda C. Ochronotic arthropathy as a paradigm of metabolically induced degenerative joint disease. A case-based review. Clin Rheumatol. 2016 Mai;35(5):1389-95.
2. Miflin BJ, Lea PJ. Amino acid metabolism. Ann Rev Plant Physiol. 1977;28(1):299-329.
3. Stone JR. Diseases of small and medium-sized blood vessels. In: Buja LM, Butany J, ed. Cardiovascular pathology. 4a ed. London: Academic Press; 2016. p. 125-68.
4. Fisher AA, Davis MW. Alkaptonuric ochronosis with aortic valve and joint replacements and femoral fracture. A case report and literature review. Clin Med Res. 2004 Nov;4(2):209-15.
5. Khatu SS, More YE, Vankawala D, Chavan D, Gokhale NR. Alkaptonuria: case report. Med J DY Patil Univ. 2015 Nov;8:84-6.
6. Aquaron RR. Alkaptonuria in France: past experience and lessons for the future. J Inherit Metab Dis. 2011 Dez;34(6):1115-26.
7. Roberts NB, Curtis SA, Milan AM, Ranganath LR. The pigment in alkaptonuria relationship to melanin and other coloured substances: a review of metabolism, composition and chemical analysis. JIMD Rep. 2015;24:51-66.
8. Braconi D, Milucci L, Bernardini, G, Santucci A. Oxidative stress and mechanisms of ochronosis in alkaptonuria. Free Radic Biol Med. 2015 Nov;88(Pt A):70-80.
9. Arnoux JB, Sang KHLQ, Brassier A, Grisel C, Servais A, Wippf J, et al. Old treatments for new insights and strategies: proposed management in adults and children with alkaptonuria. J Inherit Metab Dis. 2015 Set;38(5):791-6.
10. Zatkova A. An update on molecular genetics of Alkaptonuria (AKU). J Inherit Metab Dis. 2011 Dez;34(6):1127-36.
11. Davison AS, Milan AM, Gallagher JA, Ranganath LR. Acute fatal metabolic complications in alkaptonuria. J Inherit Metab Dis. 2016 Mar;39(2):203-10.
12. Silva J, Lima I, Rocha T, et al. Nitisinone-induced ocular pain in alkaptonuria: a challenging diagnosis despite clinical suspicion. In: 2019 ACMG Annual Clinical Genetics Meeting, April 2-6, 2019, Seattle, Washington.
13. Ranganath LR, Milan AM, Hughes AT, Dutton JJ, Fizgerald R, Briggs MC, et al. Suitability Of Nitisinone In Alkaptonuria 1 (SONIA 1): an international, multicentre, randomised, open-label, no-treatment controlled, parallel-group, dose-response study to investigate the effect of once daily nitisinone on 24-h urinary homogentisic acid excretion in patients with alkaptonuria after 4 weeks of treatment. Anna Rheum Dis. 2016;75(2):362-7.
14. Gertsman I, Barshop BA, Panyard-Davis J, Gangoiti JA, Nyhan WL. Metabolic effects of increasing doses of nitisinone in the treatment of alkaptonuria. JIMD Rep. 2015;24:13-20.