

ALCAPTONURIA EN ALGUNAS FAMILIAS DEL DISTRITO NACIONAL Y REGION SUR DEL PAIS

Elbi Morla
José Miguel Ferreras
Pelagio Cruz Tavárez

INTRODUCCION

La Alcaptonuria (presencia de Alcaptona en la orina), es un error del metabolismo de los aminoácidos Fenilalanina y Tirosina acompañándose de un aumento en la producción y eliminación del ácido homogentísico en la orina.

Este aumento en la acumulación y excreción urinaria del ácido homogentísico se debe a la detención del catabolismo de la tirosina, como consecuencia del defecto genético en la actividad de la enzima oxidasa del ácido homogentísico. Es en el siglo XIX cuando por primera vez aparece claramente especificado el término en los escritos médicos;

honor debido a Garrod, quien estableció la diferencia que podría existir entre las orinas de color negro a la micción y las que se oscurecían al exponerse al ambiente.

Garrod amplió los conocimientos sobre la naturaleza de esta enfermedad, considerándola como uno de los errores congénitos del metabolismo. Otros autores estudiaron ampliamente la Alcaptonuria y, por ejemplo, Boedeker en 1958 demostró que las propiedades reductoras de la orina de estos pacientes era diferente a la orina con glucosa. Así mismo en la época bacteriológico Walkon y Bareman consideraron la Alcaptonuria como una forma de infección del tracto gastro-intestinal.

La alta presencia de hermanos afectados, hijos de padres normales, y la significativa proporción de padres consanguíneos hizo que Garrod sugiriera que la Alcaptonuria podía ser un desorden recesivo hereditario. Esta hipótesis se demostró por los análisis de Hogber y asociados, quienes usaron la Alcaptonuria para examinar el llamado Leng-Hogber o a priori, método de análisis por segregación. Algu-

(*) Endocrinólogo Pediatra.

(**) Pediatra.

(**) Pediatra.

Hospital Dr. Robert Reid Cabral. Santo Domingo, República Dominicana.

nos estudios internacionales han establecido que la Alcaptonuria se hereda con un carácter autosómico recesivo; dos estudios realizados en la República Dominicana por Pieter en 1921 y por Milch en 1958 han evidenciado un carácter dominante con penetración incompleta, al igual que otros autores internacionales.

La dominancia se manifiesta por transmisión de la enfermedad de una generación a la siguiente. De ser así, todo sujeto afectado debería tener un progenitor afectado, aunque en el caso de dominancia incompleta el trastorno clínico pudiera ser poco patente y pasar inadvertido.

Clínicamente esta enfermedad antes de la edad media de la vida, cursa única y exclusivamente con la presencia de orina oscura y presenta una evolución benigna; pero después de la edad media de la vida puede presentar pigmentación de estructuras cartilaginosas y colágenos (ocronosis), cambios degenerativos en las articulaciones y cambios vasculares. En los estudios de Hogber y asociados se encontró que este trastorno era más frecuente en el sexo masculino y se explicó esta observación en el sentido de que los hombres recurrían más a los exámenes urinarios que las mujeres. Esto se explicó así ya que otros estudios realizados en infantes evidenciaron ligera mayor incidencia en las hembras. El diagnóstico de esta enfermedad descansa en la identificación del ácido homogentísico mediante la técnica de cromatografía en papel.

MATERIAL Y METODO

Estudiamos todos aquellos niños con diagnósticos presuntivos de Alcaptonuria, registrados en el Departamento de Endocrinología y Metabolismo de la "Clínica Infantil Dr. Robert Reid Cabral", de otros centros médicos públicos, así como niños ubicados en el área metropolitana y región sur del país, que no se encontraban registrados con Alcaptonuria en ningún centro de salud.

Para investigar estos niños, se tomaron en cuenta la historia de que los mismos presentaban orina de color oscu-

ro. A la orina de estos niños al igual que a la de sus familiares, los cuales habíamos clasificado en 3 grados, se les realizaba una prueba de Benedict que consistía en tomar seis gotas de orina en un tubo y se le agregaba 2.5 ml. del reactivo y a los que resultaban positivo, se le practicaban otras pruebas fidedignas.

Entre estas otras pruebas realizamos la del reactivo de millón donde en todos los casos se producía un precipitado amarillo. En otras pruebas se mezclaban gota a gota el cloruro férrico (percloruro de hierro o Cl_3Fe) con orina provocando un color azul intenso transitorio y finalmente a 2 ml. de orina se añadía NaOH (hidróxido de sodio al 10%) gota a gota, la orina se ennegrecía en todos los casos positivos de la superficie a la profundidad.

La distribución por grado en que fueron ubicados los familiares de los pacientes afectados en el estudio fueron los siguientes:

1er. grado: Padres, Madres y Hermanos.

2do. grado: Abuelos y Tíos.

3er. grado: Primos y Hermanos.

A todos los niños afectados se les realizó un pedigree y se le practicó una evaluación clínica completa. Entre las variables contempladas en el estudio se encuentran el sexo, la edad, consanguinidad, generación familiar, signos y síntomas clínicos y número de afectados por familia. Esta investigación fue realizada en el área metropolitana y región sur del país en un período de tiempo de 4 meses.

Cuadro No. 1
DISTRIBUCION DE AFECTADOS
SEGUN EL SEXO

FEMENINO	MASCULINO
8	7

Cuadro No. 2
PRESENCIA DE SIGNOS Y SINTOMAS
SEGUN LA EDAD

EDAD (Años)	No. AFECTADOS	SIGNOS Y SINTOMAS CLINICOS			
		ORINA NEGRA	ARTRITIS	OCRONOSIS	T. CARDIOVASCULARES
0-19	11	Sí	No	No	No
20-39	2	Sí	No	No	No
40-59	1	Sí	No	No	No
60 y Más	1	Sí	Sí	Sí	Sí

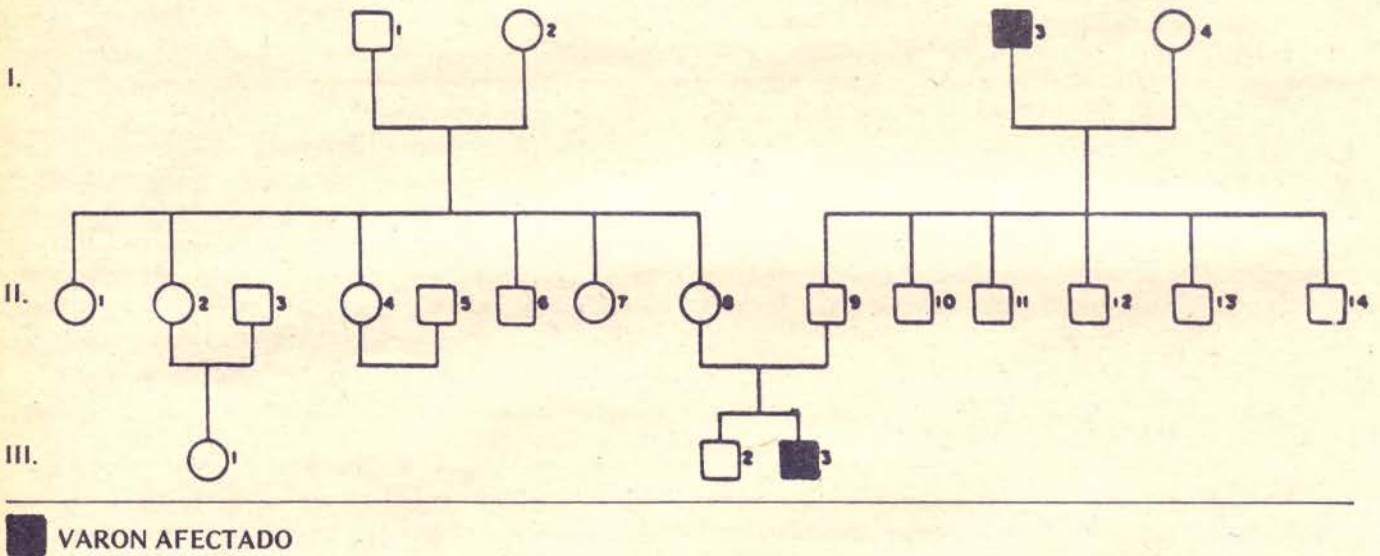
RESULTADOS

Se estudiaron 11 familias, de las cuales 3 residían en el Distrito Nacional y eran naturales de la región sur del país, las 8 restantes son naturales y residentes del Sur. En el grupo de familias estudiadas, se encontraron 15 miembros manifestando Alcaptonuria, 11 de los cuales tenían una edad comprendida entre 0—19 años. No se evidenció consanguinidad en las familias estudiadas; aunque en 4 de ellos existían apellidos iguales. Ver patrón de pedigree.

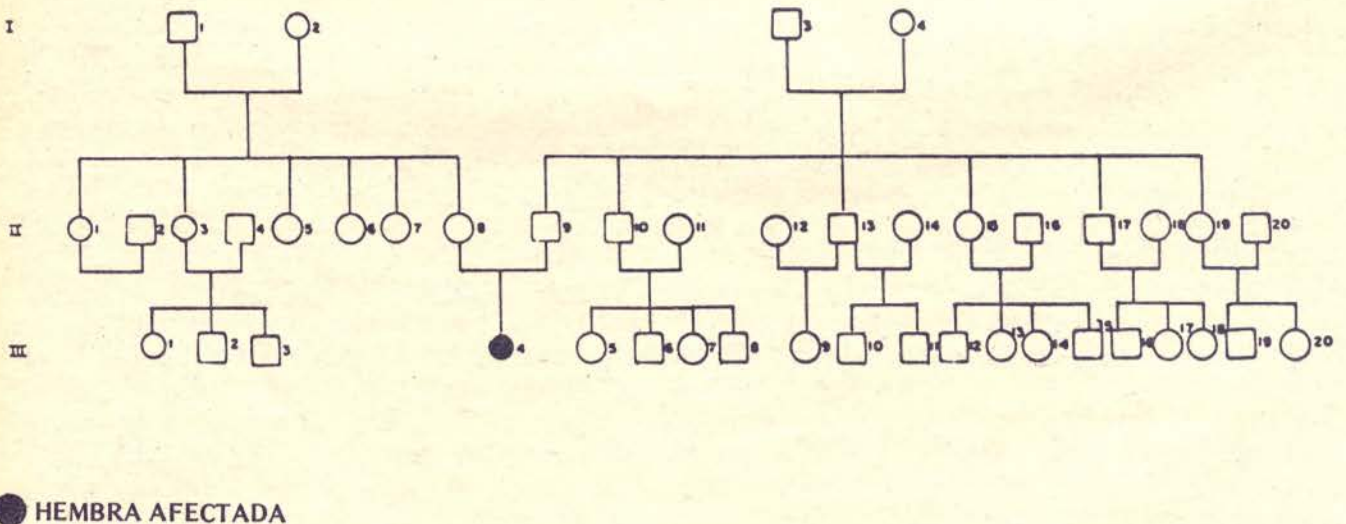
tían apellidos iguales. Ver patrón de pedigree.

El sexo más afectado fue el femenino para un 53.3% y la orina oscura fue el único síntoma presente en el 93.3% de los afectados; hubo una paciente de más de 60 años de edad con ocronosis, artritis y trastornos cardiovasculares. Ver cuadros Nos. I y II. Los pacientes con pruebas de Benedict positiva fueron también positivos a las pruebas metabólicas especiales que se le aplicaron; así mismo todas las familias de los afectados que no orinaban negro fueron negativo a la prueba de Benedict.

FAMILIA No. 2

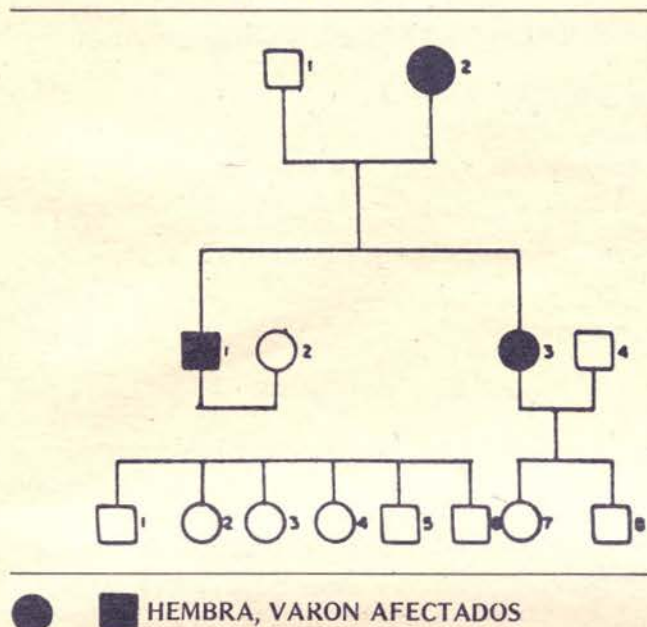


FAMILIA No. 3



Se presentaron 8 patrón de Pedigree más igual que éste en las once familias afectadas.

FAMILIA No. 6



DISCUSION

Debido a que la mayoría de los pacientes afectados de Alcaptonuria (el 93.4%) eran jóvenes, el único síntoma clínico presentado en este grupo fue la orina negra; el 6.6% corresponde a un paciente que tenía más de 60 años y evidenció la presencia de ocronosis, artritis y trastornos cardiovasculares, síntomas éstos atribuidos al depósito del ácido homogentísico en diversos órganos y tejidos de los pacientes que sobrepasan la edad media de la vida. Nueve familias presentaron un patrón de pedigree autosómico recesivo, en el cual el padre y la madre no presentaron ninguna alteración clínica ni metabólica. En estos casos se han descrito un gran número de padres consanguíneos, lo cual creemos existe en este estudio, a pesar de no poder establecer claramente el grado de parentesco en cada una de las familias estudiadas; situación que atribuimos al limitado número de generaciones estudiadas; ya que en cuatro casos encontramos apellidos iguales en los padres de los pacientes afectados.

Al igual que en los estudios anteriores realizados en Santo Domingo, encontramos dos familias que tienen un pedigree de aparente dominancia, donde aparece en un caso la presencia de un progenitor afectado y en el otro, la enfermedad es transmitida de una generación saltando a la siguiente. Hasta ahora no se ha descrito un solo caso de dominancia pura en la Alcaptonuria. Se habla de casi dominancia y ocurre para mucha endogamia, lo que ocasiona frecuentemente el cruce de homocigotos afectados con heterocigotos portadores.

El sexo femenino fue ligeramente mayor afectado que el masculino como lo podemos ver en el cuadro No. 1, correspondiéndose estos hallazgos, relacionado con la frecuen-

cia en el sexo, con los ya encontrados en otros trabajos realizados en niños.

En todos los pacientes estudiados, la prueba de Benedict fue positiva, tomando la orina siempre un color negro, siendo igualmente efectiva en estos pacientes las pruebas metabólicas realizadas, por lo que consideramos que éstas son efectivas para considerar un paciente alcaptonúrico.

CONCLUSION

La Alcaptonuria es un trastorno metabólico hereditario que evoluciona de forma benigna antes de la edad media de la vida.

La única manifestación clínica evidente en el niño es la presencia de orina oscura.

Se comprueba la hipótesis de que la Alcaptonuria se hereda con un carácter autosómico recesivo, aunque se pueden encontrar casos heredados con un aparente carácter autosómico dominante con penetrancia incompleta.

El sexo femenino es ligeramente más afectado que el masculino.

En todos los pacientes afectados, la prueba de Benedict estuvo positiva en todos los casos y en la orina de estos pacientes estaba presente el ácido homogentísico.

RESUMEN

Se estudiaron 11 familias de la región sur del país y del Distrito Nacional. Hubo 15 miembros de dichas familias afectadas de Alcaptonuria. Los 15 pacientes presentaron Prueba de Benedict positiva y el único síntoma evidente fue la orina oscura; excepto un paciente de más de 60 años que presentaba orina negra, ocronosis, artritis y trastornos cardiovasculares. En nueve familias se encontró un patrón de pedigree autosómico recesivo.

BIBLIOGRAFIA

- McKusick, V.A.: Heritable disorders of connective tissue. U.S.A.: The C.V. Mosby Company. 3a. edición, 1966. Pág. 271-285.
- Harrison's: Medicina Interna. México: Prensa médica mexicana. 4ta. edición, 1973. Pág. 9-22 y 652-653.
- Nelson, W., E., Vaughan III, V.E., McKay, R.J.: Tratado de pediatría. España: Salvat. Sept. edición, 1980. Pág. 431-432.
- Krup P., M.A., Chatton, M.J.: Diagnóstico Clínico y Tratamiento. México: El manual moderno. 15a. edición, 1980. Pág. 1153-1154.
- Stanley L., R.: Tratado de Patología. México: Interamericana S.A. 3a. edición, 1968. Pág. 153-158 y 169.
- Dabout, E.: Diccionario de Medicina. México: Editora nacional, 1975. Pág. 32.
- Díaz Rulz, V.B.: Alcaptonuria. Tesis doctorado en medicina. U.A.S.D., Santo Domingo, 1968.