

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA ALCAPTONÚRIA

Cintia Alarcón Soares

Biomédica, Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

André Luis de Melo-Gonçalves

Profissional de Educação Física, Fundação Educacional de Andradina – FISMA;
Fisioterapeuta-Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Catarina Akiko Miyamoto

Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP; Pós-doutorado – *Weill Medical College of Cornell University*; Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

RESUMO

Alcaptonúria (AKU) ou ocronose, o primeiro distúrbio de erro inato do metabolismo descrito, é uma doença genética rara de transmissão mendeliana autossômica recessiva, ocasionada por mutações no gene *HGD*, da homogentisato 1,2 dioxigenase. Esta enzima faz parte da via do metabolismo de degradação dos aminoácidos fenilalanina e da tirosina. Deste modo, indivíduos afetados têm acúmulo sérico de ácido homogentísico (HGA) devido à interrupção do catabolismo dos aminoácidos acima referidos. HGA, em alta concentração intracelular sofre oxidação não enzimática a produtos homopoliméricos quinônicos, como a 1,4-benzoquinona-2-acetato. Esta se polimeriza pela ação da enzima homogentisatopolifenol oxidase, presente na pele e cartilagem de mamíferos. Com o passar do tempo, ocorrem deposições destes polímeros de cor castanho-avermelhados em cartilagem e em outros tecidos conectivos com consequente pigmentação. Esta condição é denominada ocronose e osteoartropatia ocronótica. A alta concentração sérica de HGA leva também à acidúria homogentísica. Esta característica faz com que a urina se torne escura em contato prolongado com o ar ou pela adição de base. Ocorre também comprometimento do sistema cardiovascular.

PALAVRAS-CHAVES: Erro inato; Ocronose; Osteoartropatiaocronótica.

INTRODUÇÃO

O termo “Erros Inatos do Metabolismo” se deve a Archibald Garrod, ao descrever doenças metabólicas como alcaptonúria, albinismo, porfiria e pentosúria, em seu clássico livro com o mesmo título (SOUZA et al., 2007).

Os erros inatos do metabolismo podem se manifestar em qualquer idade, e na maioria dos casos, afeta todo o organismo (MARTINS, 1999). Correspondem a erros genéticos que levam à interrupção de uma via metabólica por deficiência de uma ou mais enzimas. Pode haver ausência de um produto esperado, acúmulo do substrato da etapa anterior à interrompida ou o surgimento de uma rota metabólica alternativa (EL HUSNY; FERNANDES-CALDATO, 2006; MARTINS, 1999).

Em geral, essas doenças têm herança mendeliana autossômica recessiva, e representam cerca de 10% de todas as doenças genéticas (SOUZA et al., 2007; ARAÚJO, 2004).

Alcaptonúria (AKU), a primeira desordem de erro inato do metabolismo relatado em humanos (GARROD, 1902), é causada pela mutação do gene *HGD* da enzima homogentisato 1,2 dioxigenase (HGD) e tem caráter autossômico recessivo (PHORNPHUTKUL et al., 2002).

Estima-se que a prevalência global de AKU é de um caso em 250.000-1000.000 de nascidos vivos (PHORNPHUTKUL et al., 2002). O maior índice de afetados concentra-se nos países Eslováquia, República Dominicana, Índia e Jordânia, sendo que o primeiro apresenta a maior prevalência (1 em cada 19.000). Análise das famílias afetadas mostra que os acometidos pertencem a aldeias isoladas, o que leva à conclusão de que a alta incidência é devido ao efeito fundador (perda de variação genética) como resultado de isolamento genético (MISTRY et al., 2013).

A enzima HGD, expressa predominantemente nas células hepáticas e renais, é responsável pela oxidação do ácido homogentísico (HGA) a ácido maleilacetoacético, da via da degradação da fenilalanina e da tirosina (PHORNPHUTKUL et al., 2002). A atividade deficiente de HGD no fígado ocasiona elevação dos níveis sistêmicos e acúmulo nos tecidos de HGA, uma vez que este não pode ser convertido a ácido maleilacetoacético (MISTRY et al., 2013; PHORNPHUTKUL et al., 2002; FERNÁNDEZ-CAÑÓN et al., 1996) (Figura 1).

Os indivíduos afetados apresentam acúmulo do HGA e exibem urina de cor azulada, que em contato prolongado com o ar, torna-se escura, motivo pelo qual esta doença é também denominada ocronose (PHORNPHUTKUL et al., 2002). Com o passar do tempo, os pacientes podem desenvolver outras manifestações devido à deposição de produtos de oxidação de HGA em tecidos colagenosos. Não há correlação genótipo-fenótipo; todas as mutações no gene *HGD* levam ao desenvolvimento da ocronose (VILBOUX et al., 2009).

Esta condição não reduz a expectativa de vida do indivíduo acometido, porém afeta significativamente a sua qualidade de vida principalmente em idade mais avançada (MISTRY et al., 2013; VILBOUX et al., 2009).

Os objetivos deste trabalho são descrever as características clínicas da alcaptonúria e discutir os possíveis tratamentos fisioterapêuticos.

2 METODOLOGIA

A metodologia empregada para a realização deste trabalho foi levantamento bibliográfico em artigos científicos nacionais e internacionais indexados em plataformas de pesquisas, como *Lilacs*, *Pubmed* e *Scielo*. Dentre as palavras-chaves utilizadas, incluíram-se alcaptonúria, erro inato, homogentisatodioxigenase e ácido homogentísico.

3 ALCAPTONÚRIA

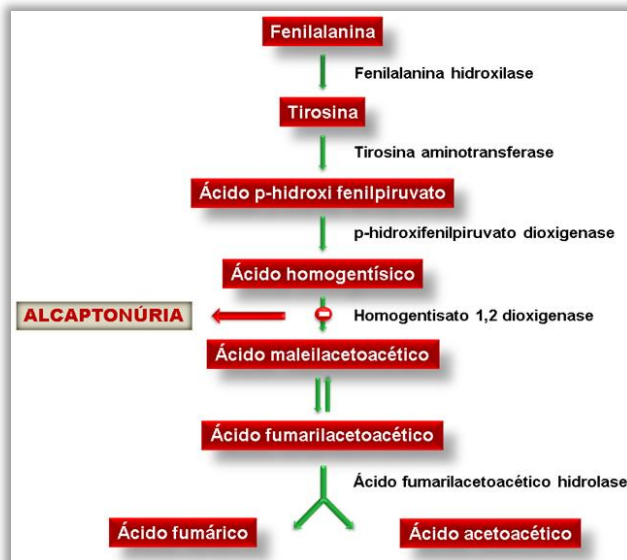
Alcaptonúria (AKU) ou ocronose e osteoartropatiaocronótica correspondem a uma desordem rara de herança mendeliana autossômica recessiva, causada pela mutação do gene *HGD* que codifica a enzima homogentisato 1,2 dioxigenase (HGD, 445 aminoácidos, 49.973 Da) da via do catabolismo da fenilalanina e da tirosina (PHORNPHUTKUL et al., 2002). Em humanos, esse gene localiza-se no cromossomo 3 (3q21-23), cobre 60 kb do DNA genômico, e contém 14 exons (FERNÁNDEZ-CAÑÓN et al., 1996).

HGD é produzida predominantemente no fígado e nos rins. A atividade deficiente da mesma no fígado ocasiona a elevação dos níveis sistêmicos de HGA e seu acúmulo nos tecidos, uma vez que o mesmo não pode ser convertido a ácido maleilacetoacético (Figura 1; MISTRY et al., 2013; PHORNPHUTKUL et al., 2002; FERNÁNDEZ-CAÑÓN et al., 1996).

A alta concentração de HGA intracelular favorece sua oxidação não enzimática a produtos homopoliméricos quinônicos, como a 1,4-benzoquinona-2-acetato (BQA, Figura 2). As benzoquinonas polimerizam-se e formam pigmentos como a melanina de cor castanho-avermelhados, pela enzima homogentisato polifenol oxidase, presente na pele e cartilagem de mamíferos (VILBOUX et al., 2009). HGA, presente na urina de pacientes com AKU, sofre oxidação espontânea em contato prolongado com o ar ou por alcalinização e produz BQA. Este causa escurecimento da urina (VILBOUX et al., 2009; COTIAS et al., 2006) e pigmentação

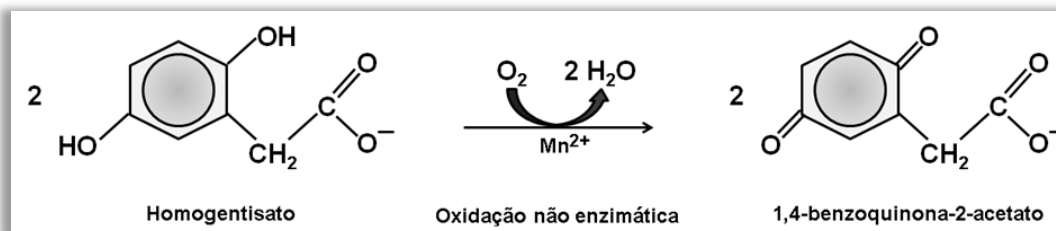
(ocronose) da cartilagem e de outros tecidos conectivos. Com o passar do tempo, os pacientes desenvolvem osteoartropatia ocrônica e acometimento cardiovascular (VILBOUX et al., 2009).

Figura 1. Parte da via metabólica de degradação da fenilalanina e tirosina.



Fonte: Adaptado de MISTRY et al., 2013.

Figura 2. Reação de oxidação não enzimática do homogentisato a 1,4-benzoquina-2-acetato.



Fonte: próprio autor.

3.1 Características Clínicas

Alcaptonúria apresenta três características clínicas distintas, acidúria homogentísica, ocronose e osteoartropatia ocrônica (MISTRY et al., 2013).

A acidúria homogentísica, o primeiro sinal da doença, é detectada pela observação de urina escura na infância. Esta característica leva ao diagnóstico de AKU antes de 1 ano de idade em 21% dos pacientes (PEKER et al., 2008; PHORNPHUTKUL et al., 2002). O escurecimento da urina é devido à oxidação de HGA a monômeros de BQA que se polimerizam e formam pigmentos de coloração escura. Os níveis séricos de HGA em pacientes não afetados variam de 0,014-0,071

μM (micromolar), enquanto em afetados, a variação é de 0,018-0,165 mM (milimolar), ou seja, uma diferença de $1000 \times$ (PHORNPHTKUL et al., 2002).

Os altos níveis séricos de HGA levam à deposição do mesmo nos tecidos conectivos, onde se oxidam não enzimaticamente a BQAs e se polimerizam por ação da enzima homogentisatopolifenol oxidase e formam pigmentos de coloração castanho-avermelhada (VILBOUX et al., 2009). Estes pigmentos são claramente visíveis na esclera e nas cartilagens, embora estejam presentes também nos fluidos corpóreos, como no suor. Este fato ocasiona a descoloração da pele com frequência. Ocorre também acometimento das grandes articulações, sistema cardiovascular, rins, glândulas, próstata e bexiga, além de formação de pedras nas glândulas salivares, rupturas dos tendões e ligamentos, osteopenia e fraturas. Observam-se estas características em afetados entre 30-50 anos de idade (MISTRY et al., 2013; FERNÁNDEZ-CAÑÓN et al., 1996).

A deposição de polímeros de BQAs na cartilagem hialina das grandes articulações caracteriza a osteoartropatia ocrônica. A pigmentação é espalhada por todos os tecidos das articulações afetadas, como mostra a tabela 1. Os tecidos afetados tornam-se fracos e frágeis com tendências a fraturas, o que leva à degeneração rápida das articulações e conseqüentemente pode desabilitar o paciente em idades jovens (MISTRY et al., 2013; KUMAR et al., 2003).

Tabela 1. Resumo das localizações de depósitos de pigmentos de HGA de todos os tecidos das articulações.

Tecido	Áreas de pigmentação
Osso	Intracelular
Cartilagem	Intra- e extra-celular
Sinóvia	Extracelular
Capsula	Intra- e extra-celular
Ligamento	Extracelular
Tendão	Intra- e extra-celular

Fonte: Adaptado de MISTRY et al., 2013.

As manifestações iniciais da osteoartropatia ocrônica normalmente são as dores lombares (BRANDÃO et al., 2006). Articulações que suportam maiores pesos tendem a ser afetados posteriormente. Frequentemente, essas queixas são

diagnosticadas erroneamente como osteoartrite ou espondilite anquilosante (MISTRY et al., 2013).

A estenose da válvula aórtica é uma das manifestações cardíacas frequentes da doença, geralmente com necessidade de cirurgias de substituição (FISHER; DAVIS, 2004).

3.2 Terapia

Até a atualidade, não existe terapia efetiva; a conduta permanece paliativa com envolvimento de fisioterapia, cirurgia de substituição de articulação e controle de dor (MISTRY et al., 2013).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Alcaptonúria é uma desordem genética rara causada pela mutação do gene *HGD* que codifica a enzima homogentisato 1,2 dioxigenase (HGD).

Os primeiros sinais na maioria dos afetados são descobertos ainda em crianças, com menos de 1 ano devido à acidúria homogentísica. Com o passar dos anos, a deposição de HGA intra- e extra-celularmente nos tecidos conectivos faz com que a doença progrida para osteoartropatia ocrônica.

Os pacientes AKU em estágio avançado sofrem de dores nas grandes articulações e na coluna vertebral, com frequentes lombalgias. Os mesmos procuram tratamentos paliativos como substituição de articulações e fisioterapia. Uma vez que não existe terapia efetiva, o tratamento fisioterapêutico visa melhorar os sintomas causados pela doença por procedimentos que se baseiam em terapias de relaxamento e inibição da dor. Dentre os mesmos, incluem-se hidroterapia, terapia manual e eletrotermofototerapia.

Embora esta condição não diminua a expectativa de vida, afeta a qualidade de vida principalmente em idade avançada do acometido.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, A.P Q C. Doenças metabólicas com manifestações psiquiátricas. *Rev. Psiqu. Clín.*, v. 31 (6), p. 285-289, 2004.

BRANDÃO L.R. et al. Alcaptonúria (Ocronose): Relato de Dois Casos. *RevBrasReumatol*, v. 46, n.5, p. 369-372, set/out, 2006

COTIAS, R.B.; DALTRO, G.C.; RODRIGUES, L.E.A. Alcaptonúria (ocronose). *J BrasPatolMedLab*, v. 42, n. 6, p. 437-440, dez. 2006.

EL HUSNY, A. S.; FERNANDES-CALDADO, M. C. Erros inatos do metabolismo: revisão de literatura. *Revista Paraense de Medicina*, V.20 (2), p. 41-45, 2006.

FERNÁNDEZ-CAÑÓN et al. The molecular basis of alkaptonuria. *Nat Genet*, v. 14, p. 19-24, 1996.

FISHER A.A.; DAVIS, M.W. Alkaptonuricochronosis with aortic valve and joint replacements and femoral fracture: a case report and literature review. *Clin Med Res*, v. 2, p. 209-215, 2004.

GARROD A.E.; OXON M. D. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality 1902. *Mol Med*, v 2, p. 274-282, 1996.

KUMAR, M.R.V. RAJASEKARAN, S. Spontaneous tendon ruptures in alkaptonuria. *J Bone Joint Surg Br*, v. 85, p. 883-886, 2003. PMID:12931812

MARTINS, A. M. Inborn errors of metabolism: a clinical overview. *São Paulo Med J/Rev Paul Med*, v. 117, n. 6, p. 251-265, 1999.

MISTRY, J.B.; BUKHARI, M.; TAYLOR A. M. Alkaptonuria. *Rare Diseases*, v. 1, n. 1, p. 1-7, e27475. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4161/rdis.27475>>. Acesso em: 12 maio 2014.

PEKER, E.; YONDEN, Z.; SOGUT, S. From darkening urine to early diagnosis of alkaptonuria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, v. 74, n. 6, p. 700, 2008. Disponível em: <<http://www.ijdv.com/text.asp?2008/74/6/700/45142>>. Acesso em 19 jun. 2016.

PHORNPHTUKUL, C. et al. Natural history of alkaptonuria. *NEngl J Med*, v. 347, p. 2111-2121, 2002.

SOUZA, C.N. et al. Triagem urinária para erros inatos do metabolismo em crianças com atraso no desenvolvimento. *Revista Paraense de Medicina*, v. 21, n. 2, p. 23-28, 2007.

VILBOUX, T. et al. Mutation spectrum of homogentisic acid oxidase (HGD) in alkaptonuria. *Hum Mutat*, v. 30, p. 1611-1619, 2009.