Se piensa que la distribución de casos de alcaptonuria es de 3 a 5 por 1.000.000 de habitantes (14). Sin embargo, existen regiones del planeta donde se observan notables diferencias. En una zona montañosa del este de slovakia, la cual se haya geográficamente aislada y donde se asentó un grupo reducido de inmigrantes valachianos a fines del siglo XVI, presenta la más alta incidencia de alcaptonuria en el mundo: 1 caso por cada 22.500 nacidos vivos. Diversos estudios realizados en esta zona desde 1967, han permitido demostrar un elevado grado de endogamia y un altísimo coeficiente de consanguinidad en los habitantes de esta región, que han venido mezclándose entre sí desde la época antes mencionada (15-18).

Los autores describieron recientemente (3) siete casos de alcaptonuria en seis generaciones sucesivas de una familia de inmigrantes franceses llegados a Colombia a mediados del siglo pasado. El árbol genealógico presentado en la Fig. 1 permite observar la distribución del heterocigoto, las uniones endogámicas y los casos diagnosticados.

Diversos estudios (1-2, 19) han presentado evidencia que apunta hacia una relación entre el gen B27 y la alcaptonuria. Se sabe que el gen B27 no es el responsable de la síntesis de la homogentísiea oxidasa, pero el hecho de encontrarlo en gran proporción en casos intrafamiliares de alcaptonuria, ha llevado a algunos autores a pensar que interviene en el desarrollo de una forma más severa de artropatía ocronótica (1).

Aspectos bioquímicos

El AH es un intermediario normal producido dentro del ciclo metabólico que de fenilalanina y

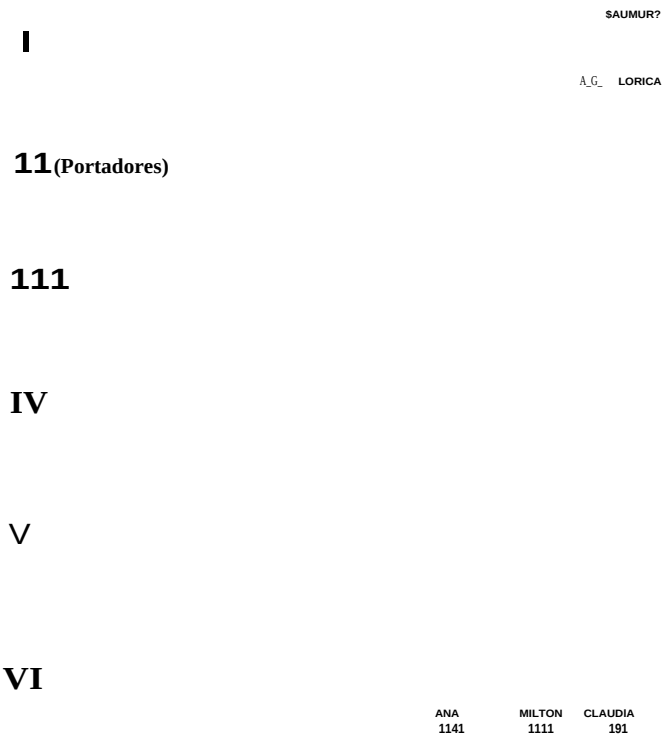

Fig. 1. Arbol gcnealógjco de una familia alcLlptonúrica.

tirosina conduce a fumarato y ácido acetoacético en el h(gado (fig. 2). En los pacientes alcaptonúricos, no existe la oxidasa del AH, por lo cual ocurre una acumulación lenta y progresiva del mismo, pese a que es una sustancia cuya eliminación por orina es altisima, gracias 3 un mecanismo de secreción tubular activa, que ha sido demostrado tanto en sujetos normales (a los que se inyecta AH) como en pacientes alcaptonúricos (20).

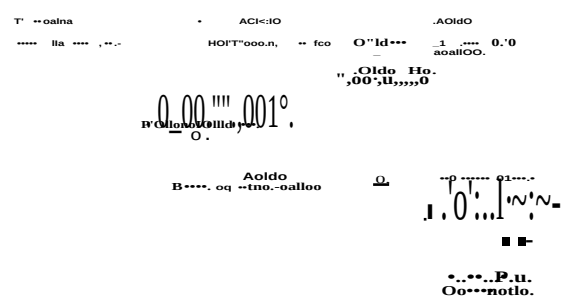

Fig. 2. Esquema que representa el defecto en7.imático de la alcoptonuria.

El defecto metabólico de la alcaptonuria se manifiesta desde el nacimiento. Garrod, en un sencillo pero interesante experimento, demostró que el manchado oscuro de los pañales se hacia evidente desde las 38 horas de vida (21).

A partir de este momento, el paciente eliminará AH por orina y sudor durante toda la vida, aunque pequeñas cantidades circulen en el plasma (5-11 microgramos/m) (20). En la orina son cuantificables entre 9, 88 y 49,62 mmoles/lt (17).

La homogentrsico-oxidasa se encuentra normalmente en el h(gado y el riñón. En el paciente alcaptonúrico, que no tiene la enzima, se ha detectado el lento pero inexorable depósito de un pigmento derivado del AH, el cual parece sentir una especial afinidad por el colágeno del tejido conectivo, principalmente a nivel del cart(lago articular, la piel, las escleras y las válvulas cardlacas. Este fue el fenómeno que Virchow describió en 1866 y al que llamó ocronosis.

En la piel de los mamiferos se ha descrito la existencia de una polifenoloxidasa, que parece catal izar la oxidación parcial de AH hacia un pigmento polimerizado que pertenece al grupo de las p-quirionas. El ácido benzoquinoácetico ha sido identificado como metabolito intermediario en este proceso.

Se ha podido observar que la estabilidad del colágeno es mantenida mediante enlaces cruzados establecidos entre residuos de hidroxilisina presentes en las cadenas del colágeno. El colágeno tipo 1, que se encuentra en la dermis, presenta 5, 8 residuos de lisina por cada 1000 aminoácidos (24), mientras que el colágeno tipo 11, posee 14 lisinas por 1000 aminoácidos. Este último es el colágeno que se encuentra en los cart(lagos (26). Ambos tipos de colágeno se afectan en la alcaptonuria.

Se ha observado, también, que diversos carbohidratos (galactosa y glucosilgalactosa) forman enlaces sulfidrilos con los residuos de hidroxilisina que aumentan notablemente la estabilidad del colágeno .

Se ha propuesto algunas explicaciones respecto a los efectos que, a largo plazo, genera el AH o sus derivados polimerizados sobre el colágeno. Por un lado, se ha podido observar que las p-quinonas forman productos de adición con los grupos sulfidrilo y con los residuos de lisina (22-23). Por otro lado, y gracias a los elegantes estudios de Murray (26) se pudo demostrar la inhibición *in vitro* y en cultivos de tejido de la enzima lisil-hidroxilasa debido a la acción directa del AH.

La lisil-hidroxilasa es una oxigenasa de acción mixta necesaria para oxidar los residuos de lisina presentes en el colágeno, y transformarlos en hidroxilisina, la cual es responsable de la formación de los enlaces cruzados que estabilizan al colágeno.

Murray demostró que el AH pasa a través de la membrana celular del fibroblasto del embrión de pollo e interfiere con la hidroxilación de la lisina, lo que, a la postre, se traduciría en una lesión en la estabilidad del colágeno. Se explicaría de esta manera, la predilección que muestran las complicaciones alcaptonúricas por afectar los tejidos ricos en hidroxilisina.

En el mismo estudio, Murray comprobó que el ácido ascórbico impide la inhibición de la lisil-hidroxilasa por acción del AH, de alll que se haya dado importancia a esta sustancia en el tratamiento preventivo de las complicaciones alcaptonúricas.