

## Recomendaciones para anestesia en pacientes con **alcaptonuria**

**Nombre de la enfermedad:** alcaptonuria

**CIE 10:** E70.2

**Sinónimos:** Ocronosis hereditaria, deficiencia de homogentisato dioxigenasa.

La alcaptonuria (AKU) es una enfermedad rara autosómica recesiva con una incidencia de 1:250.000 a 1:1.000.000 de recién nacidos vivos. AKU es causada por la deficiencia del enzima homogentisato 1,2-dioxigenasa (HGO). Esta enzima convierte el ácido homogentísico (HGA) en ácido maleilacetoacético en la vía de degradación de la tirosina. El HGA acumulado es rápidamente eliminado por el riñón y excretado por la orina. Los niveles sanguíneos de HGA son mantenidos bajos mediante rápida eliminación renal, pero con el tiempo el HGA se deposita en los cartílagos del cuerpo y se convierte en un polímero pigmentado. Esto ocurre mediante una reacción mediada enzimáticamente en tejidos de colágeno como ligamentos, tendones, cartílago, y esclerótica.

---

Medicina en elaboración



Quizás haya nuevos conocimientos

Cada paciente es único

Quizá el diagnóstico sea erróneo

---



**Se puede hallar más información sobre la enfermedad, centros de referencia y organizaciones de pacientes en Orphanet: [www.orpha.net](http://www.orpha.net)**

## **Resumen de la enfermedad**

---

Como resultado, la AKU tiene tres características mayores:

- Oscurecimiento de la orina en contacto con el aire. El HGA se oxida para formar un material polimérico pigmentado responsable del color negro de la orina en reposo, o tras exponerse a un agente alcalino.

- Ocronosis (pigmentación negra azulada del tejido conectivo). El acúmulo de HGA y sus productos de oxidación (por ejemplo, ácido benzoquinona acético) en el tejido conectivo lleva a ocronosis – pigmentación marrón de la esclera que no afecta a la visión, decoloración azul o gris y calcificación del cartílago auricular, posible decoloración en la piel de las manos, que corresponde a los tendones subyacentes y decoloración gris y negra de los cartílagos articulares.

- Artritis. A menudo comienza en el raquis. Cambios degenerativos, principalmente en los discos intervertebrales, que pueden observarse en toda la columna vertebral, siendo la lumbar la región más comunmente afectada. Con la progresión de la enfermedad puede causar cambios similares a los de la espondilitis anquilosante. Los pacientes pueden quejarse de rigidez de la espalda sin otros síntomas de enfermedad de raquis lumbar. El culpable de las anomalías espinales podría ser el estrechamiento del espacio del disco, extensas calcificaciones de los discos y moderada osteofitosis con calcificación mínima de los ligamentos intervertebrales. Las radiografías de las articulaciones grandes pueden mostrar estrechamiento del espacio articular, quistes subcondrales, e infrecuentemente formación de osteofitos. Las rodillas, caderas, y hombros están afectados con frecuencia. El cincuenta por ciento de los individuos requieren al menos una sustitución articular hacia los 55 años.

La deposición de pigmento puede verse también en el endocardio, válvulas, y riñones. Por ello los pacientes pueden tener enfermedad valvular, nefrolitiasis, y otras complicaciones renales al avanzar la edad.

La alteración de la función renal puede acelerar el desarrollo de artritis y ocronosis por la incapacidad de excretar el HGA y empeorar la progresión de la enfermedad. Hacia los 60, el 50% de individuos con alcaptonuria tienen historia de cálculos renales.

## **Cirugía habitual**

---

Entre otras, sustitución de cadera o rodilla, articulación de hombro, laminectomías lumbares y sustitución valvular. Cualquier articulación con sinovial puede requerir artroplastia. La enfermedad renal litiásica puede requerir procedimientos urológicos incluyendo nefrostomía. Puede requerir cirugía la rotura de ligamentos y tendones. Además cualquier intervención quirúrgica necesaria en pacientes sin AKU también puede ser necesaria en pacientes con AKU.

## **Tipo de anestesia**

---

Las recomendaciones son controvertidas en cuanto anestesia general o regional.

La anestesia general podría no ser apropiada en casos de insuficiencia valvular severa. La limitación del rango de movilidad del raquis cervical podría causar problemas con la intubación traqueal. La sedación profunda puede provocar insuficiencia respiratoria en pacientes comprometidos previamente. Por razones no claras la hipotensión durante y después de la cirugía complica dichos procedimientos, incluida la artroplastia.

Los cambios degenerativos del raquis lumbar pueden hacer la anestesia regional poco exitosa. La calcificación de los ligamentos interespinosos puede hacer la anestesia epidural difícil si no imposible. Debe tenerse precaución durante la anestesia subaracnoidea ya que la dura y la aracnoides podrían estar dañadas por el HGA lo que predispone a cefalea postpunción.

---

### **Procedimientos diagnósticos adicionales necesarios (preoperatorios)**

---

- Valoración de la movilidad de la columna lumbar (mediante test de Schober, que marca limitación de flexión lumbar) así como de la columna cervical, radiología de la columna lumbar.

- Pruebas de función pulmonar en pacientes con problemas respiratorios que pueden estar afectados por la fibrosis crónica de los cartílagos costales y se corresponde con enfermedad pulmonar restrictiva.

- Se requiere evaluación del sistema cardiovascular y valoración de válvulas cardíacas. Pueden asociarse a la aterosclerosis anomalías cardiovasculares como aterosclerosis generalizada y bloqueos de conducción. Hay casos comunicados de calcificación y estenosis del anillo aórtico que lleve a enfermedad coronaria, y el riesgo de infarto de miocardio es superior al normal en ancianos con aterosclerosis. Por tanto, debe hacerse ECG y ecocardiografía en todos los individuos mayores de 40 años.

- La alteración de la función renal puede manifestarse con infecciones frecuentes del tracto urinario y nefrolitiasis. Se recomienda examen renal con ultrasonidos o TC helicoidal para evaluar cálculos renales si se sospecha implicación renal.

---

### **Preparación especial para el tratamiento de la vía aérea**

---

La limitación del rango de movilidad del raquis cervical puede causar problemas con la intubación traqueal. Hay evidencia potente acerca de este punto.

---

### **Preparación especial para transfusión o administración de productos hemáticos**

---

No se precisan consideraciones especiales para transfusión o administración de productos hemáticos en pacientes con AKU. Sin embargo, estos pacientes pueden recibir tratamiento a largo plazo con aspirina o AINES que podría resultar en disfunción plaquetaria, tiempo de hemorragia prolongado y hemorragia gastrointestinal. Puede precisarse fluidoterapia parenteral para las complicaciones hipotensivas.

---

### **Preparación especial para anticoagulación:**

---

No hay evidencia que apoye necesidades particulares sobre anticoagulación.

---

### **Precauciones en el transporte o movilización del paciente**

---

Los pacientes con AKU pueden tener deformidades articulares o raquídeas debidas a destrucción del cartílago y pueden suponer dificultades de colocación y los puntos de presión deben protegerse/acolcharse adecuadamente para prevenir presión indebida en las articulaciones afectas.

---

### **Probable interacción entre fármacos anestésicos y medicación crónica del paciente**

---

No comunicada.

---

### **Procedimiento anestésico**

---

Las dosis de los anestésicos intravenosos y relajantes musculares debe modificarse según la disfunción renal.

Debe considerarse ecografía neuroaxial en tiempo real o diferida en anestesia subaracnoidea.

---

### **Moitorización particular o adicional**

---

Precaución con la pulsioximetría en pacientes con excesiva deposición de pigmento.

La deposición de productos del HGA en los tejidos los hace resistentes a los fotones infrarojos, haciendo la espectroscopia cercana al infrarojo (NIRS) técnicamente no útil. La pigmentación de la frente, degeneración sistémica de tejidos conectivos, pigmentación del periostio, e incluso la afectación de la duramadre en la AKU puede explicar la incapacidad de los fotones del NIRS de penetrar el córtex frontal.

En caso de cirugía de alto riesgo en pacientes con anomalías cardíacas, la canulación arterial para medición de presión arterial invasiva y la inserción de vía central están recomendadas.

---

### **Posibles complicaciones**

---

Hay un caso comunicado de un varón alcaptonúrico de 24 años con afectación renal severa que desarrolló acidosis metabólica fatal y hemólisis intravascular. La hemólisis pudo ser causada por acúmulo rápido y extenso de HGA y subsecuente de melaninas solubles en plasma. Los efectos tóxicos de éstas, sus mediadores, y de especies reactivas de oxígeno aumentan si los mecanismos antioxidantes están saturados. Se ha comunicado decremento en la actividad sérica antioxidante en pacientes con alteración renal crónica. No obstante, a

pesar de la administración de altas dosis de antioxidantes y ácido ascórbico y sustitución renal, la hemólisis y acidosis no pudieron ser controladas y llevaron a la muerte del paciente.

Debe tenerse en cuenta una predisposición aumentada para cefalea post-punción debido al daño por el HGA de la dura y aracnoides.

La hipotensión durante y después de la cirugía es frecuente y requiere terapia agresiva con fluidos.

---

### **Cuidados postoperatorios:**

---

Puede haber fallo de destete de la ventilación mecánica después de la anestesia general así como disnea por rigidez de los cartílagos de la pared torácica.

---

### **Información sobre situaciones de emergencia / Diagnóstico diferencial**

---

Diagnósticos diferenciales causados por la enfermedad como herramienta para distinguir entre un efecto adverso del procedimiento anestésico y una manifestación de la enfermedad.

Las hernias discales lumbares son infrecuentes pero pueden causar síntomas similares a toxicidad neuroaxial de anestésicos u otras complicaciones postpunción neuroaxial.

En general no son usuales situaciones de emergencia desencadenadas por AKU.

---

### **Anestesia ambulatoria**

---

La anestesia ambulatoria puede llevarse a cabo de acuerdo con las guías habituales en pacientes sin afectación grave cardíaca, respiratoria y renal.

---

### **Anestesia obstétrica**

---

Puede realizarse de acuerdo con las guías habituales en pacientes sin afectación grave cardíaca, respiratoria y renal.

## Referencias bibliográficas y enlaces de internet.

1. Abdulrazzaq YM, Ibrahim A, Al-Khayat AI, et al. R58fs mutation in the HGD gene in a family with alkaptonuria in the UAE. *Ann Hum Genet.* 2009;73(1):125-30. doi: 10.1111/j.1469-1809.2008.00485.x. Epub 2008 Oct 20.
2. Ahmed S, Shah Z, Ali N. Chronic low backache and stiffness may not be due ankylosing spondylitis. *J Pak Med Assoc.* 2010;60(8):681-3.
3. Al-Mahfoudh R, Clark S, Buxton N. Alkaptonuria presenting with ochronotic spondyloarthropathy. *Br J Neurosurg.* 2008;22(6):805-7. doi: 10.1080/02688690802226368.
4. Argiriadou H, Anastasiadis K, Antonitsis P, et al. The inability of regional oxygen saturation monitoring in a patient with alkaptonuria undergoing aortic valve replacement. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 2009; 23:586–588.
5. Brueck M, Bandorski D, Kramer W, et al. Aortic valve stenosis due to alkaptonuria. *J Heart Valve Dis.* 2008;17(1):127-9.
6. Capkin E, Karkucak M, Yayli S et al. Ochronosis in differential diagnosis of patients with chronic backache: a review of the literature. *Rheumatol Int.* 2007;28(1):61-4. Epub 2007 Jun 13.
7. Carrier DA, Harris CM. Bilateral hip and bilateral knee arthroplasties in a patient with ochronotic arthropathy. *Orthop Rev.* 1990;19(11):1005-9.
8. Collins E, Hand R. Alkaptonuric ochronosis: a case report. *AANA J.* 2005;73(1):41-6.
9. Cox TF, Ranganath L. A quantitative assessment of alkaptonuria: testing the reliability of two disease severity scoring systems. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(6):1153-62. doi: 10.1007/s10545-011-9367-8. Epub 2011 Jul 9.
10. Drakoulakis E, Varvitsiotis D, Psarea G et al. Ochronotic arthropathy: diagnosis and management: a critical review. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2012;41(2):80-3.
11. Effelsberg NM, Hügler T, Walker UA. A metabolic cause of spinal deformity. *Metabolism.* 2010;59(1):140-3. doi: 10.1016/j.metabol.2009.06.034. Epub 2009 Sep 17.
12. Gercek A, Koc D, Erol B, et al Co-existence of Pott's disease and alkaptonuria in a 21-month-old child. *Paediatr Anaesth,* 2008;18(6):569-71. doi: 10.1111/j.1460-9592.2008.02495.x. Epub 2008 Feb 2.
13. Gonzales ME. Alkaptonuric aortic stenosis: a case report. *AANA J.* 1999;67(2):145-51.
14. Grasko JM, Hooper AJ, Brown JW, et al. A novel missense HGD gene mutation, K57N, in a patient with alkaptonuria. *Clin Chim Acta.* 2009;403(1-2):254-6. doi: 10.1016/j.cca.2009.03.032. Epub 2009 Mar 21.
15. Gupta A, Jayanti A, Prasanna K. Premature arthritis in an elderly woman. *Int J Clin Pract.* 2006;60(7):858-60.
16. Hamdulay SS, Finegold J, Boyer L, et al. Clinical images: Magnetic resonance imaging appearance of alkaptonuria. *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):129. doi: 10.1002/art.33357.
17. Hegedus ZL. The probable involvement of soluble and deposited melanins, their intermediates and the reactive oxygen side-products in human diseases and aging. *Toxicology.* 2000;145(2-3):85-101.
18. Heng AE, Courbebaisse M, Kemeny JL, et al. Hemolysis in a patient with alkaptonuria and chronic kidney failure. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(1):e1-4. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.11.023. Epub 2010 Mar 6.
19. Kalevski SK, Haritonov DG, Peev NA. Alcaptonuria with lumbar disc prolapse: case study and review of the literature. *Spine J.* 2007;7(4):495-8. Epub 2006 Dec 29.
20. Kastsuchenka S, Mikulka A. Anaesthesia and orphan disease: a patient with alkaptonuria. *Eur J Anaesthesiol* 2013; Vol 30(12):779-80 doi: 10.1097/01.EJA.0000434959.14590.46
21. Kopeć K, Kusz D, Wojciechowski P, et al. Orthopaedic problems in patients affected by alkaptonuria. A case report. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2007;9(2):206-14.
22. Laxon S, Ranganath L, Timmis O. Living with alkaptonuria. *BMJ.* 2011;343:d5155. doi: 10.1136/bmj.d5155
23. Liu W, Prayson RA. Dura mater involvement in ochronosis (alkaptonuria). *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125(7):961-3.
24. Mannoni A, Selvi E, Lorenzini S, et al. Alkaptonuria, ochronosis, and ochronotic arthropathy. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33(4):239-48.
25. Morava E, Kosztolányi G, Engelke UF, et al. Reversal of clinical symptoms and radiographic abnormalities with protein restriction and ascorbic acid in alkaptonuria. *Ann Clin Biochem.* 2003;40(Pt 1):108-11.

26. Parambil JG, Daniels CE, Zehr KJ, et al. Alkaptonuria diagnosed by flexible bronchoscopy. *Chest*. 2005;128(5):3678-80.
27. Paul R, Ylinen SL. The "whisker sign" as an indicator of ochronosis in skeletal scintigraphy. *Eur J Nucl Med*. 1991;18(3):222-4.
28. Raaijmakers M, Steenbrugge F, Dierickx C. Ochronosis, arthroscopy of a black knee: a case report and review of the literature. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2008;16(2):182-4. Epub 2007 Sep 25.
29. Rallis E, Kintzoglou S. Ashy ears. *ScientificWorldJournal*. 2010;10:1530-1. doi: 10.1100/tsw.2010.147.
30. Ranganath LR, Cox TF. Natural history of alkaptonuria revisited: analyses based on scoring systems. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(6):1141-51. doi: 10.1007/s10545-011-9374-9. Epub 2011 Jul 12.
31. Reddy DR, Prasad VS. Alkaptonuria presenting as lumbar disc prolapse: case report and review of literature. *Spinal Cord*. 1998;36(7):523-4.
32. Sag AA, Silbergleit R, Olson RE et al. T1 hyperintense disc in alkaptonuria. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(21):E1361-3.
33. Shimizu I, Hamada T, Khalpey Z, et al. Ochronotic arthropathy: pathological evidence of acute destruction of the hip joint. *Clin Rheumatol*. 2007;26(7):1189-91. Epub 2006 Jun 20.
34. Steinmann B, Gnehm HE, Rao VH, et al. Neonatal severe primary hyperparathyroidism and alkaptonuria in a boy born to related parents with familial hypocalciuric hypercalcemia. *Helv Paediatr Acta*. 1984;39(2):171-86.
35. Suwannarat P, O'Brien K, Perry MB et al. Use of nitisinone in patients with alkaptonuria. *Metabolism*. 2005;54(6):719-28.
36. Suwannarat P, Phornphutkul C, Bernardini I, et al. Minocycline-induced hyperpigmentation masquerading as alkaptonuria in individuals with joint pain. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3698-701.
37. Tsunashima T, Arima T, Tsuboi S, et al. A case of alcaptonuria with fatal cardiovascular disturbance. *Acta Med Okayama*. 1976;30(2):87-94.
38. Yancovitz M, Anolik R, Pomeranz MK. Alkaptonuria. *Dermatol Online J*. 2010;16(11):6.
39. Zaraa I, Labbène I, Trojjet S et al. Endogenous ochronosis with a fatal outcome. *J Cutan Med Surg*. 2012;16(5):357-60.

---

**Última fecha de modificación): Marzo 2012**

---

*Estas guías han sido preparadas por:*

**Autor**

**Siarhei Kastsiuchenka**, anestesióloga, University-hospital Minsk Regional Clinical Hospital, Minsk, Bielorusia.

[anesthesiolog@tut.by](mailto:anesthesiolog@tut.by)

**Revisor 1**

**Arzu Gercek Irban**, Departamento de Anestesiología, Medipol University School of Medicine, Estambul, Turquía.

arzugercek@yahoo.com; [arzu.irban@yahoo.com](mailto:arzu.irban@yahoo.com)

**Revisor 2**

**Lakshminarayan Ranganath**, Departamento de Bioquímica Clínica y Medicina Metabólica, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, Reino Unido

[lrang@liv.ac.uk](mailto:lrang@liv.ac.uk)

**John Davidson**, Cirujano ortopédico, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, Reino Unido

[john.davidson@rlbuht.nhs.uk](mailto:john.davidson@rlbuht.nhs.uk)

**Translation (EN-ES)**

**Carlos Errando**, anestesióloga, Valencia, Spain

[errando013@gmail.com](mailto:errando013@gmail.com)

---