

## :: Alkaptonuria

Orpha number: 56

### **Definicja choroby:**

Alkaptonuria jest chorobą metaboliczną, charakteryzującą się nagromadzeniem kwasu homogentyzynowego (HGA) i jego produktu utleniania, benzochinonu kwasu octowego (BQA) w różnych tkankach (np. chrząstkach, tkance łącznej) i płynach ustrojowych (moczu, pocie), co powoduje ciemnienie moczu na powietrzu, jak również szaroniebieskie zabarwienie twardówki i obrąbka małżowiny usznej (ochronoza) oraz zmiany zwyrodnieniowe stawów, obejmujące zarówno osiowe, jak i obwodowe stawy (artropatia ochronotyczna).

### **Epidemiologia:**

Częstość występowania na świecie szacuje się na około 1 na 111000 do 1 na 1000000 urodzeń.

### **Opis kliniczny:**

Wielu chorych nie ma objawów i są nieświadomi swojego stanu aż do wieku dorosłego, jednak we wczesnym niemowlęctwie można rozpoznać homogentyzynową kwasicę organiczną na podstawie ciemnego zabarwienia pieluszek. Po 3. dekadzie życia zaczyna się obserwować niezwykle zabarwienie twardówki i skóry pokrywającej chrząstkę, a także objawy mięśniowo-szkieletowe, takie jak ból pleców i sztywność. Zajęcie dużych stawów obwodowych następuje zwykle kilka lat po zmianach w kręgosłupie, prowadząc często do schyłkowej choroby stawów. Artropatia ochronotyczna obwodowa ma ogólnie charakter zwyrodnieniowy. Od 4. dekady życia zmniejsza się ruchomość stawów; możliwe są zeszywnienia, jak również złamania kręgow i kości długich. Inne cechy mogą obejmować powikłania w układzie moczowo-płciowym (np. kamica nerek, pęcherza, prostaty) oraz sercowym (zastawki mitralnej, arytmie), a także niewydolność oddechową z powodu zaangażowania układu mięśniowo-szkieletowego.

### **Etiologia:**

Pacjenci są homozygotami lub złożonymi heterozygotami z powodu mutacji typu utrata funkcji (na całym świecie opisano ponad 120 różnych wariantów) w genie (3q) *HGD*, kodującym 1,2-dioksygenazę homogentyzynianu, enzym szlaku katabolicznego fenyloalaniny i tyrozyny. Niezdolność do rozkładu HGA prowadzi do jego akumulacji. Uszkodzenia tkanki są wynikiem odkładania się pigmentu podobnego do melaniny, który jest spolimeryzowaną postacią BQA, mającą wysokie powinowactwo z tkanką łączną. Barwnik ten jest w stanie wywołać liczne reakcje redoks i zaindukować produkcję wolnych rodników, powodując dalsze uszkodzenia tkanki łącznej.



## **Metody diagnostyczne:**

Podejrzewa się to rozpoznanie w badaniu klinicznym i potwierdza na podstawie ilości HGA w moczu, badanym metodą chromatografii gazowej ze spektrometrią mas. Ponieważ u wielu pacjentów nie ma ciemnego moczu, wskazane jest szukanie HGA u wszystkich pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów potwierdzoną badaniem radiologicznym. Zdjęcie rentgenowskie kręgosłupa ujawni degenerację dysku połączoną z gęstym zwapnieniem, zwłaszcza w obszarze lędźwiowym. Rozpoznanie potwierdza badania genetyczne.

## **Rozpoznanie różnicowe:**

Rozpoznanie różnicowe obejmuje porfirię ostrą przerywaną, reumatoidalne zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (zob. te hasła) i choroby zwyrodnieniowe stawów.

## **Poradnictwo genetyczne:**

Choroba jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Członkowie rodziny powinni być objęci poradnictwem genetycznym.

## **Postępowanie i leczenie:**

Leczenie ma charakter paliatywny. Korzystne są ograniczenia dietetyczne (dieta niskobiałkowa), ale często współpraca pacjenta jest ograniczona. Leczenie farmakologiczne (paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne) w powiązaniu z fizjoterapią pomagają zminimalizować ból i poprawić zakres ruchomości stawu. Starsze osoby mogą wymagać usunięcia i fuzji dysków lędźwiowych. Może być konieczna wymiana biodra lub stawu kolanowego. Zostały opracowane strategie terapeutyczne mające na celu zakłócanie zmienionego szlaku fenyloalaniny-tyrozyny (np. nityzynon). Jednak długofalowe bezpieczeństwo i skuteczność tego typu leczenia nie została jeszcze ustalona. Inne możliwe sposoby mają na celu zbadanie wpływu biomolekuł przeciwutleniacza na zapobieganie konwersji HGA do BQA (np., N-acetylcysteina). Jednakże poprzednie próby z witaminą C okazały się niezadowolające.

## **Rokowanie:**

Średnia długość życia nie skraca się znacznie, lecz stale może występować ból i obserwuje się stały postępujący spadek funkcjonowania z utratą sprawności ruchowej. Pacjenci często wymagają użycia aparatów fizycznych (kul, wózka inwalidzkiego). Powikłania sercowe stanowią często zagrożenie życia i mogą pogorszyć rokowanie.

**Recenzent-ekspert:** prof. B. Porfirio

Aktualizacja: październik 2014

Tłumaczenie: kwiecień 2016



*This publication is part of the project / joint action '677024 / RD-ACTION' which has received funding from the European Union's Health Programme (2014-2020).*



---

Ten dokument jest prezentowany wyłącznie w celach informacyjnych. Zawarte w nim informacje w żadnym przypadku nie mogą zastąpić fachowej opieki medycznej wykwalifikowanych specjalistów i nie powinny być wykorzystywane jako podstawa do diagnozowania lub leczenia.

---

