

Recomendaciones para la anestesia de pacientes con **Alcaptonuria**

Nombre de la enfermedad: Alcaptonuria

CIE 10: E70.2

Sinónimos: Ocronosis hereditaria, ocronosis endógena, deficiencia de homogentisato dioxigenasa.

Resumen de la enfermedad: 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.

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 comúnmente 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.

Medicina en elaboración



Quizás haya nuevos conocimientos

Cada paciente es único

Quizá el diagnóstico sea erróneo



Puede encontrar más información sobre la enfermedad, centros de referencia y asociaciones de pacientes en Orphanet: www.orpha.net

Cirugía típica

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 litiasica 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 manifestaciones sistémicas de AKU se asemejan a otros trastornos musculoesqueléticos como la osteoartritis, espondilitis anquilosante, y enfermedades vasculares del colágeno como la artritis reumatoide. Las consideraciones anestésicas para estas enfermedades pueden servir como guía para el manejo de un paciente con AKU. Las consideraciones anestésicas que se presentan se enfocan a cada sistema orgánico solo en caso de AKU. Una evaluación amplia del tipo y gravedad de la disfunción sistémica es esencial antes de llevar a cabo la anestesia en estos pacientes. La afectación de órganos y tejidos influirán en la técnica anestésica elegida.

La enfermedad valvular cardiaca es común en pacientes con ocrónosis y la evaluación preoperatoria debe dirigirse inicialmente a determinar la localización y gravedad de la lesión y su significado hemodinámico.

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 desconocidas la hipotensión durante y después de la cirugía complica dichos procedimientos, incluida la artroplastia.

Puesto que puede haber dificultades iniciales de punción, los espacios interespinosos y otras referencias anatómicas pueden ser localizados con ayuda de ultrasonidos.

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 ocrónica de los cartílagos costales y se corresponde con enfermedad pulmonar restrictiva.
- Se requiere evaluación del sistema cardiovascular y valoración de válvulas cardiacas. La ecocardiografía preoperatoria es una elección prudente ya que puede aportar

información concerniente a la función valvular, llenado de cámaras, contractilidad y movimientos de la pared, y función ventricular global y regional. Sin embargo, en pacientes con gran debilidad (signos o síntomas de isquemia cardiaca o historia de insuficiencia cardiaca) puede estar indicado cateterismo cardiaco. Finalmente, el grado de afectación cardiovascular dicta la necesidad de monitorización invasiva durante la cirugía. Alteraciones cardiovasculares como arteriosclerosis generalizada y bloqueos de conducción pueden asociarse con ocronosis. 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 ocronosis. 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 exámen renal con ultrasonidos o TC helicoidal para evaluar cálculos renales si se sospecha implicación renal.

Preparación específica para 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.

El depósito de pigmentos puede facilitar la destrucción de las articulaciones y producir dolor. Los cartílagos de la vía aérea y sistema respiratorio pueden estar también afectados en la ocronosis. Depósitos grandes de pigmento en los cartílagos laríngeos, traqueales y bronquiales puede resultar en ronquera, disfagia, y vía aérea difícil.

Debe disponerse de un carro de intubación difícil.

Preparación específica para transfusión o administración de productos sanguíneos

No hay evidencia que apoye necesidades particulares sobre anticoagulación.

Precauciones particulares para posicionamiento, transporte o movilización.

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.

Preparación específica para anticoagulación

No hay evidencia que apoye necesidades particulares sobre anticoagulación.

Precauciones especiales para la colocación, transporte o movilización

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 los agentes anestésicos y medicación crónica que toma el paciente

Los pacientes pueden estar en tratamiento a largo plazo con aspirina o AINEs con la consiguiente disfunción plaquetar, tiempo de hemorragia prolongado y hemorragia gastrointestinal.

Procedimientos anestésicos

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.

Monitorización especial 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 a causa de la enfermedad (como herramienta para distinguir entre un efecto adverso del procedimiento anestésico y una manifestación propia 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 la 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 Jan;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 Aug;60(8):681-3
3. Al-Mahfoudh R, Clark S, Buxton N. Alkaptonuria presenting with ochronotic spondyloarthropathy. *Br J Neurosurg.* 2008 Dec;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 Jan;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 Nov;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 Nov;19(11):1005-9
8. Collins E, Hand R. Alkaptonuric ochronosis: a case report. *AANA J.* 2005 Feb;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 Dec;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 Feb;41(2):80-3
11. Effelsberg NM, Hügler T, Walker UA. A metabolic cause of spinal deformity. *Metabolism.* 2010 Jan;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 Jun;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 Apr;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 May;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 Jul;60(7):858-60
16. Hamdulay SS, Finegold J, Boyer L, et al. Clinical images: Magnetic resonance imaging appearance of alkaptonuria. *Arthritis Rheum.* 2012 Jan;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 Apr 14;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 Jul;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 Jul-Aug;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 Dec; 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 Mar-Apr;9(2):206-14
22. Laxon S, Ranganath L, Timmis O. Living with alkaptonuria. *BMJ.* 2011 Sep 29;343:d5155. doi: 10.1136/bmj.d5155
23. Liu W, Prayson RA. Dura mater involvement in ochronosis (alkaptonuria). *Arch Pathol Lab Med.* 2001 Jul;125(7):961-3
24. Mannoni A, Selvi E, Lorenzini S, et al. Alkaptonuria, ochronosis, and ochronotic arthropathy. *Semin Arthritis Rheum.* 2004 Feb;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 Jan;40(Pt 1):108-11
26. Parambil JG, Daniels CE, Zehr KJ, et al. Alkaptonuria diagnosed by flexible bronchoscopy. *Chest.* 2005 Nov;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 Feb;16(2):182-4. Epub 2007 Sep 25
29. Rallis E, Kintzoglou S. Ashy ears. *ScientificWorldJournal.* 2010 Aug 3;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 Inher Metab Dis.* 2011 Dec;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 Jul;36(7):523-4
32. Sag AA, Silbergleit R, Olson RE et al. T1 hyperintense disc in alkaptonuria. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012 Oct 1;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 Jul;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 May;39(2):171-86
35. Suwannarat P, O'Brien K, Perry MB et al. Use of nitisinone in patients with alkaptonuria. *Metabolism.* 2005 Jun;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 Nov;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 Apr;30(2):87-94
38. Yancovitz M, Anolik R, Pomeranz MK. Alkaptonuria. *Dermatol Online J.* 2010 Nov 15;16(11):6
39. Zaraa I, Labbène I, Trojjet S, et al. Endogenous ochronosis with a fatal outcome. *J Cutan Med Surg.* 2012 Sep-Oct;16(5):357-60.
40. Pratheeba N, Singh N, Ranjan RV, et al. Anesthetic management of a case of alkaptonuria. *Anaesth Pain & Intensive Care* 2013;17(2):179-181
41. Pandey R, Kumar A, Garg R et al. Perioperative management of patient with alkaptonuria and associated multiple comorbidities. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011; 27(2): 259-261
http://dx.doi.org/10.4103/0970-9185.81839 PMID:21772695 PMCID:PMC3127314

42. Bilgi K, Jagadeeshan S, Venugopal P. Difficult epidural in a patient with undiagnosed alkaptonuria. *Indian J Anaesth* 2016;60:523-5.
43. 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 Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23(4):586-588. doi:10.1053/j.jvca.2008.08.014
44. Kozanhan B. Anesthetic management of two patients with alkaptonuric ochronosis for total knee arthroplasty. *Rev Bras Anesthesiol*. 2018;68(3):307-310

Fecha de la última modificación: **Octubre 2020**

Estas recomendaciones han sido preparadas por:

Autor(es)

Siarhei Kastsiuchenka, Anaesthesiologist, University hospital Minsk Regional Clinical Hospital, Minsk, Belarus
anesthesiolog@tut.by

Declaración de conflicto de intereses. Los autores declaran que no tienen intereses económicos ni competitivos que declarar. Esta recomendación no ha recibido financiación.

Estas recomendaciones han sido revisadas por:

Revisores

Arzu Gercek Irban, Department of Anesthesiology, Medipol University School of Medicine, Istanbul, Turkey
arzugercek@yahoo.com; arzu.irban@yahoo.com

Lakshminarayan Ranganath, Department of Clinical Biochemistry and Metabolic Medicine, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK
lrang@liv.ac.uk

John Davidson, Orthopaedic Surgical Colleague, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK
john.davidson@rlbuht.nhs.uk

Declaración. Los revisores no tienen conflicto de intereses económico o competitivo que declarar.

La recomendación ha sido traducida al español por:

Traductor: Carlos L. Errando. Anestesiólogo. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia, España.
errando013@gmail.com
