

ALCAPTONURIA

PRESENTACION DE UN CASO

A. IGLESIAS, M. URINA, M. MARTINEZ, O. SAUMMETT, A. CHINCHILLA

La alcaptonuria es una enfermedad rara, muy poco conocida en nuestro medio y que muchas veces se podría confundir con alguna enfermedad de tipo reumático. En la literatura nacional no hay ningún informe sobre esta enfermedad y además, no encontramos ninguna bibliografía sobre estudios gammagráficos en ocronosis, por ello queremos resaltar estas observaciones que creemos pertinentes por la forma completa como se estudió.

INTRODUCCION

La alcaptonuria es una enfermedad metabólica, hereditaria y rara. Se debe al bloqueo del desdoblamiento del ácido homogentísico, sustancia que se excreta

por la orina, a la cual da coloración oscura. Además, un polímero similar se deposita en algunos tejidos conectivos, como en los cartílagos de las orejas y de las articulaciones.

La primera observación clínica de esta enfermedad la hizo Scribonius en 1584, en un paciente con orinas oscuras, pero el primer caso bien caracterizado fue informado por Boedeker en 1859 (citado 1). Boedeker observó que las propiedades reductoras de la orina le eran conferidas por una sustancia diferente a la glucosa, ya que no se reducía con el hidróxido de bismuto, pero al agregar un álcali, la orina se hacía más oscura. Basado en la avidez que tiene la sustancia por captar el O_2 en medio alcalino, Boedeker la llamó "alkapton" y de ahí derivó el nombre de alcaptonuria.

Virchow, en 1866, describió un tipo peculiar de pigmento negrozco depositado en el tejido conectivo de un hombre de 67 años. Por su color ocre al microscopio se originó el término de ocronosis (citado 2).

En 1891, Wolkow y Baumann establecieron la estructura química del "alkap-

Dr. Antonio Iglesias Gamarra: Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional; Profesor de Medicina Interna. Universidades del Norte y Libre. Barranquilla; Dr. Manuel Urina Daza: Medicina Interna y Cardiología. Jefe de Medicina Interna. Hospital Universitario y Universidad Libre, Barranquilla; Dr. Modesto Martínez: Ortopedia y Traumatología. Coordinador de Ortopedia del I.S.S., Barranquilla; Dr. Oscar Saummett: Ortopedia y Traumatología, Profesor de Ortopedia, Universidad del Norte, Barranquilla; Dr. Alfonso Chinchilla: Patología: Jefe de Patología, I.S.S., Barranquilla, Profesor de Patología, Universidad del Norte, Barranquilla.

Solicitud de separatas al Dr. Iglesias.

ton" como el ácido 2,5 dihidroxifenilacético y lo llamaron ácido homogentísico, debido a su parecido estructural con el ácido 2,5 dihidroxibenzoico. Además, observaron que los pacientes con alcaptonuria presentaban niveles altos de ácido homogentísico en la orina, especialmente cuando las proteínas ingeridas en la dieta eran ricas en aminoácidos aromáticos, como la fenilalanina y la tirosina, y aunque pensaron que la formación del ácido homogentísico se debía a la acción bacteriana en el intestino, sus observaciones sirvieron de base para que otros investigadores estudiaran el metabolismo de la fenilalanina y de la tirosina (citados 1 y 2).

Garrod, en un artículo presentado ante la Real Sociedad de Medicina y Cirugía de Londres en 1901, describió cuatro familias en las cuales once personas tenían alcaptonuria, tres de las cuales eran descendientes de matrimonios consanguíneos (primos hermanos) (citado 3). Albrecht, en 1903, demostró la relación entre ocronosis y alcaptonuria (citados 2 y 3).

Osler, en 1904, diagnosticó clínicamente la ocronosis en dos hermanos con alcaptonuria y reconoció que el pigmento de las escleras y las orejas era debido al mismo trastorno metabólico que producía el pigmento en la orina (citados 2 y 3). Sakin, en 1911, sugirió que el ácido homogentísico era un producto anormal en la orina, que resultaba de una alteración en el metabolismo de la tirosina. Cross, en 1914, logró evidenciar un defecto enzimático en la enfermedad, al demostrar que el ácido homogentísico no desaparecía cuando se incubaba con suero de un paciente con alcaptonuria, lo que sí sucedía con suero de individuos sanos (citados 2 y 3). Ladu y col. en 1958, demostraron la ausencia de la oxidasa del ácido homogentísico en el hígado de un paciente con alcaptonuria, espondilosis acronótica y artropatía periférica (citado 2).

En cuanto a la literatura médica colombiana, no hay informes sobre esta entidad;

por ello el objetivo de la presentación de este caso es demostrar la presencia de este tipo de patología en nuestro medio y dar una guía para el estudio de las alteraciones metabólicas del cartílago y del hueso que puedan pasar desapercibidas y en ocasiones ser diagnosticadas equivocadamente como artritis y artrosis.

PRESENTACION DEL CASO

R. G. (HC: 170 = 018 = 330, I.S.S., Barranquilla). Hombre de 57 años, quien consulto en junio de 1980, por poliartalgias a nivel de rodillas, muñecas y articulaciones metacarpofalángicas hallándose en un control por reemplazo bilateral de caderas. A la edad de 10 años notó que la orina manchaba su ropa interior. A los 47 años consultó por dolor a nivel del hombro izquierdo con aumento del volumen y limitación funcional; posteriormente presentó esta misma sintomatología en el hombro derecho. Tomó una serie de antiinflamatorios con poca mejoría de su cuadro articular. Manifestó tener las orejas "como azules", esencialmente el antehélix y el trago. Presentaba, además, dolor lumbar sin irradiación y rigidez a nivel de toda la columna. Al examen físico se encontró TA 140/80 mmHg, FC 80/min, FR 20/min y talla 1,68 m. En los ojos se observaba una discreta pigmentación entre la córnea y el canto externo (Figura 1). En la evaluación osteoarticular, se encontró dolor a la palpación y limitación funcional en hombros, roce y traquido de rodillas y limitación de los movimientos laterales de flexión y de extensión a todos los niveles de la columna vertebral. En la marcha la columna se mantenía rígida y las rodillas en flexión (Figura 2). En las orejas se apreciaba pigmentación a nivel del hélix y del trago con disminución de la flexibilidad del cartílago. El cerumen y el tímpano presentaban coloración grisácea (Figura 3).



Figura 1. Depósito de pigmento a nivel de la esclerótica.

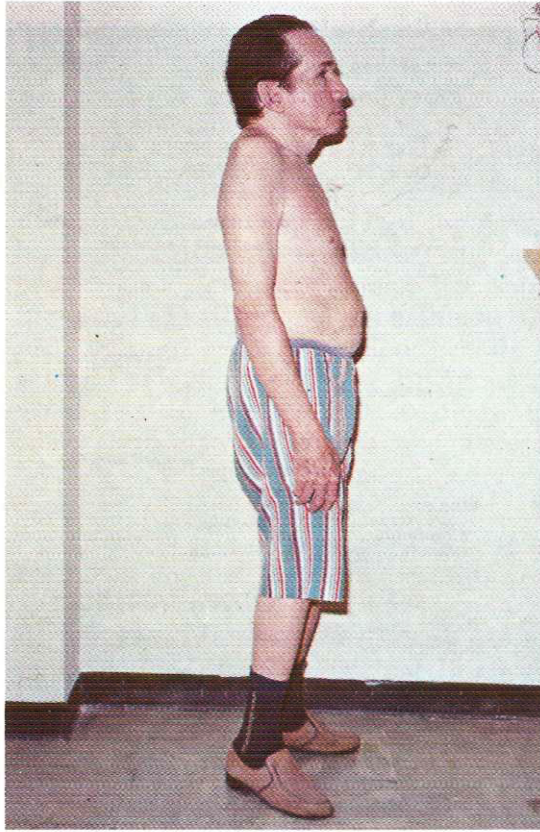


Figura 2. Obsérvese la posición en "Z" del paciente y la contractura en flexión de las rodillas.

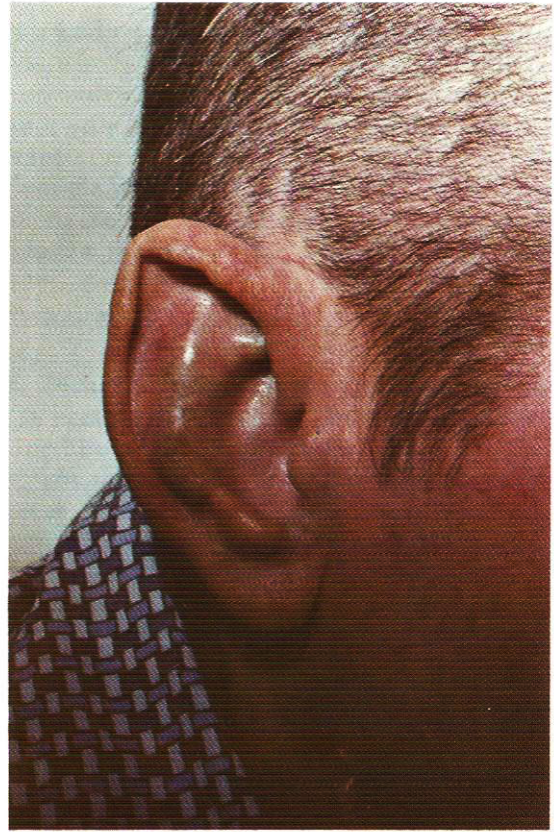


Figura 3. El hélix, el antehélix y el trago están ocupados casi completamente por el pigmento. El cartílago se nota engrosado e inflexible.

Con el diagnóstico de alcaptonuria, se le practicó un estudio radiológico de toda la columna vertebral que mostró, especialmente a nivel lumbar, una disminución del espacio articular con calcificaciones continuas a nivel de los discos vertebrales, esclerosis subcondral, exofitos y osteopenia de los cuerpos vertebrales (Figura 4).

La reacción de Benedict para azúcar en orina fue positiva con sobrenadante negro en lugar de anaranjado debido a la reducción del cobre por el ácido homogentísico, lo cual es diagnóstico de alcaptonuria. También se le practicaron otras pruebas de tipo cualitativo, como son la reacción con nitrato de plata-cloruro férrico que en presencia del ácido homogentísico produce en la orina un color negruzco. Una prueba muy útil es la auto-oxidación alcalina y consiste en agregarle un álcali a la orina, la cual se torna negra (Figura 5).

Posteriormente, el paciente presentó dolor y limitación funcional de las caderas y dolor y tumefacción de las rodillas. A los 55 años, por imposibilidad para la marcha, se le practicó un reemplazo bilateral de caderas, tipo Charnley, con

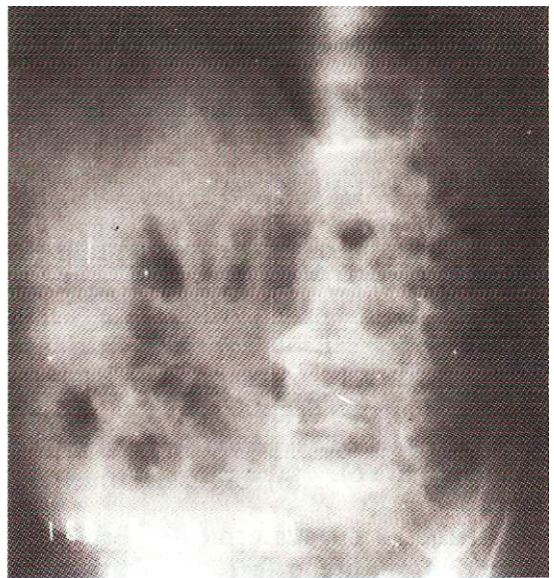


Figura 4. En la columna lumbar se observan disminución de los espacios intervertebrales, calcificaciones del cartílago, escasos exofitos y la osteopenia de los cuerpos vertebrales.

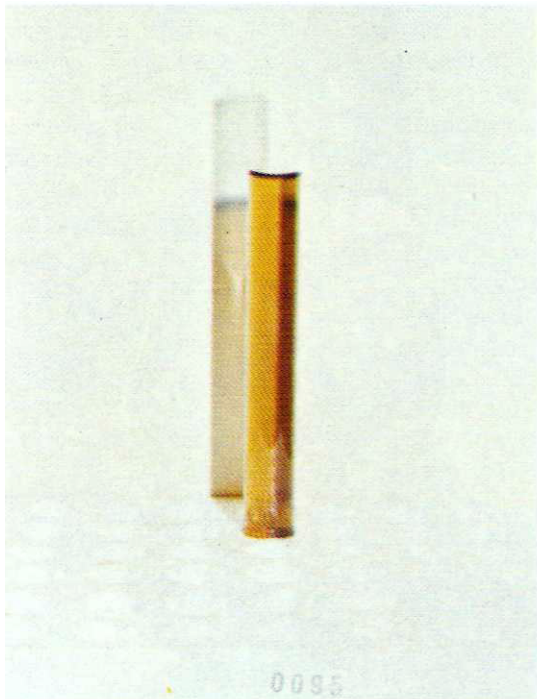


Figura 5. Obsérvese el cambio de color de la orina cuando se le agrega el álcali.

diagnóstico de artrosis severa secundaria a alcaptonuria. Los estudios histopatológicos (78-776, 78-169 y 78-421) del cartilago articular de ambas articulaciones coxo-femorales, mostraron un pigmento homogéneo y granular, parecido a la melanina, cuyo hallazgo es compatible con el diagnóstico clínico de alcaptonuria. No se le practicaron estudios histopatológicos especiales. Actualmente el paciente se encuentra en aceptables condiciones generales, con leves artralgias en rodillas.

DISCUSION

La alcaptonuria obedece a una falla intrínseca del metabolismo que origina la ausencia de la enzima oxidasa del ácido homogentísico. Esta enzima contribuye normalmente a la oxidación de la tirosina-fenilalanina en la degradación completa de los aminoácidos hacia anhídrido carbónico y agua (Figura 6).

Garrod y posteriormente Beadle y Tatum, propusieron la teoría de que los procesos metabólicos en el hombre o en cualquier otro organismo, se hacen por etapas; cada etapa sería controlada por una

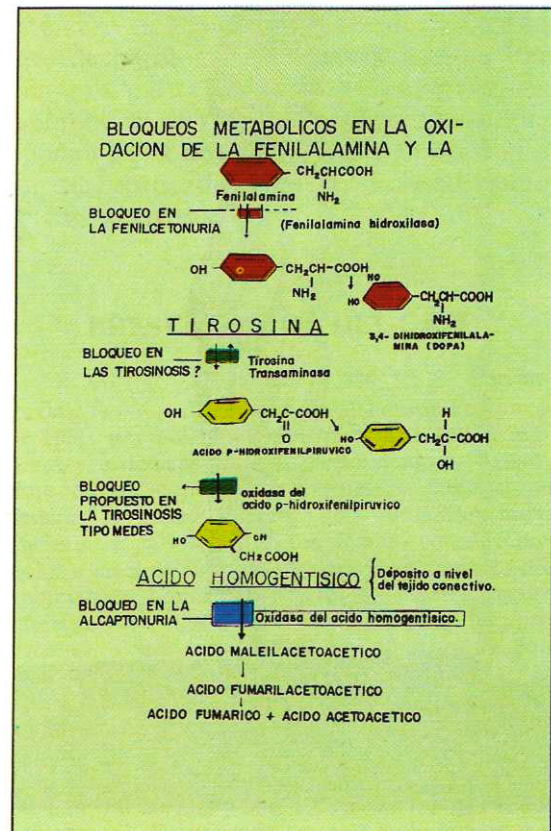


Figura 6. Se observan los diferentes bloqueos enzimáticos en el metabolismo de la fenilalanina y la tirosina.

enzima particular, la cual, a su vez, sería el producto de un gen particular. Esta teoría se conoció como "un gen- una enzima" y es ilustrada por trastornos como la alcaptonuria, la fenilcetonuria, el albinismo y la galactosemia (citado 4). La hipótesis del carácter hereditario recesivo de la enfermedad la postuló Garrod, al estudiar cuatro familias en las cuales once personas tenían alcaptonuria, tres de las cuales eran descendientes de matrimonios consanguíneos (primos hermanos). Los padres de los sujetos enfermos eran aparentemente normales y como los primos hermanos tienen gran posibilidad de compartir los mismos genes heredados de un abuelo común, Garrod supuso que la alcaptonuria era una enfermedad recesiva rara. Cabría esperar una alta frecuencia de matrimonios consanguíneos en los padres de individuos homocigotos para un gen raro, que fue lo

que Garrod observó en las familias con alcaptonuria (citados 3 y 4). Hasta esa época, la genética sólo se había ocupado del estudio de anomalías hereditarias, como la polidactilia, o de otro tipo, como el color de las flores de los guisantes. Garrod fue el primero en anotar que en la alcaptonuria había un trastorno "hereditario" que comprometía un proceso "químico" o, como prefirió llamarlo, "un error innato del metabolismo". Este fue el origen de la genética bioquímica y de la teoría de que los genes regulan la síntesis de enzimas, las cuales se encargan de llevar a cabo procesos bioquímicos específicos (citado 4).

La frecuencia de la alcaptonuria se ha calculado en 1/10 para homocigotos y en 1/500 para heterocigotos. Estas frecuencias de homocigotos y heterocigotos y los estudios en familias realizados por Hogben y Pieter, les hizo suponer que podría existir una forma dominante de la enfermedad (citado 2). Sin embargo, los estudios realizados por Stephenson y col. en Irlanda del Norte, demostraron que la incidencia es de 3 a 5 por millón de individuos, lo cual indica alta incidencia de heterocigotos en la población general (citado 3).

Mielch y col. sostienen que la transmisión de la alcaptonuria se realiza a través de un gen dominante con penetración incompleta, pero esta hipótesis aún no se ha podido comprobar (citado 2). El metabolismo de los aminoácidos aromáticos de las enzimas que participan en el metabolismo de la fenilalanina y la tirosina en hígados normales y alcaptonúricos, demuestra que estos últimos carecen de la oxidasa del ácido homogentísico, sin alteración de otras enzimas involucradas en el proceso (citados 1 y 2). No se ha demostrado que la inactividad de la enzima se deba a la presencia de un inhibidor o a la ausencia de un corrector. Algunos autores piensan que existe un defecto en la síntesis de la oxidasa del ácido homogentísico, defecto congénito que se expresaría después de las primeras 38 horas de vida (citado 2).

Ladu, utilizando pruebas enzimáticas, valoró la concentración del ácido homogentísico en el plasma y en la orina de individuos normales y de pacientes con alcaptonuria sometidos a dietas ricas en fenilalanina y en tirosina. Se encontró que la excreción del ácido homogentísico se realiza rápidamente por secreción tubular renal en ambos grupos, después de la ingestión oral de los aminoácidos (citados 2 y 5).

Cuadro clínico. Está determinado por la presencia del ácido homogentísico y sus metabolitos en la orina, en el cartílago y en otros tejidos conectivos. A partir de la tercera década de la vida, al depositarse estas sustancias, aparece la ocronosis.

Garrod observó la coloración oscura de la orina en pañales de niños de 38 horas de nacidos. Esta manifestación temprana de la enfermedad no es constante y puede faltar en pacientes con compromiso poliarticular, prueba falsa positiva para glucosuria, anomalías radiológicas de columna vertebral y alteración de los cartílagos y, ocasionalmente, el diagnóstico se hace durante una cirugía que exponga cartílago.

El oscurecimiento de la orina puede faltar, especialmente en pacientes con ocronosis moderada cuando la dieta es pobre en los aminoácidos fenilalanina y tirosina y cuando el pH de la orina es ácido. Por el contrario, hay factores que pueden precipitar su aparición como son la carencia de vitamina C, las infecciones urinarias que producen orinas alcalinas y la carencia de agentes reductores (1-4).

Se pueden presentar cálculos prostáticos de ácido homogentísico que ocasionan disuria. Estos cálculos pueden expulsarse espontáneamente o requerir tratamiento quirúrgico (6).

Ocronosis. Esta manifestación se aprecia especialmente en pacientes por encima de la segunda década de la vida. Los cambios tempranos se pueden detectar en

la esclerótica, en la concha y en el antehélix, el cual toma una coloración azulosa o gris a medida que aumenta el depósito de ácido homogentísico. Los cartílagos se engruesan y se tornan rígidos; el último en alterarse es el trago. A la transluminación de la oreja se observan áreas hiperpigmentadas. El cerumen y el tímpano pueden participar de esta pigmentación. En casos de ocronosis severa puede producirse sordera de conducción. En los ojos, la pigmentación se localiza en las escleróticas, cantos internos y externos y en la inserción de los músculos rectos. En nuestro paciente este pigmento se observó entre la córnea y la inserción de los rectos externos (Figura 1). La intensidad de la pigmentación no indica cuantitativamente los depósitos de pigmento y en necropsias de pacientes ancianos se encuentra en gran cantidad. Es muy abundante a nivel costal, laríngeo y traqueal, hasta dar una apariencia de carbón. También se puede encontrar en los tejidos fibrosos, fibro-cartílagos, tendones y ligamentos. En menor cantidad se puede depositar en endocardio, íntima de grandes vasos y órganos como riñones y piel, especialmente en las regiones malar, nasal, axilar e inguinal (3,7).

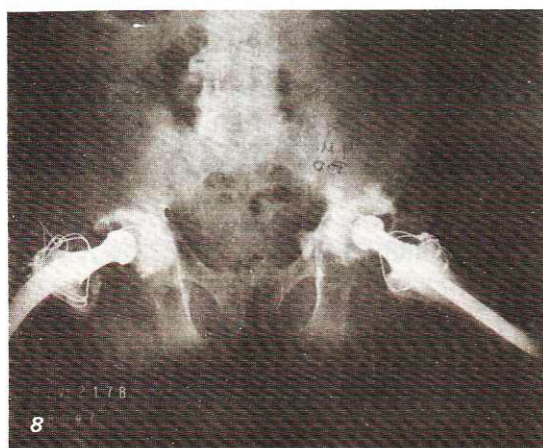
Espondilosis ocrónica. La relación entre el depósito de pigmento y los cambios degenerativos en discos intervertebrales, se desconoce. Al parecer el ácido homogentísico podría actuar como un irritante y acelerar el proceso degenerativo o alterar algunas vías enzimáticas relacionadas con el metabolismo del cartílago (8, 5). Dihlman y col. y Murray y col., han realizado experiencias con el ácido homogentísico polimerizado que demuestran la inhibición de enzimas tales como la deshidrogenasa glutámica, la hexoquinasa y la malato-deshidrogenasa. Estos datos tienen gran importancia ya que las manifestaciones de la ocronosis a nivel de la columna se presentan especialmente por encima de la cuarta década de la vida, cuando la osteoartritis suele iniciarse. Esta podría ser acelerada por el pigmento (citados 5, 6, 8,9).

Los pacientes con espondilosis ocrónica, suelen consultar por rigidez y lumbalgia. En 10% a 15% de los casos su primera manifestación es una hernia discal, con la sintomatología característica. El compromiso de la columna vertebral puede iniciarse en la región lumbar, extenderse luego a la dorsal y finalmente a la columna cervical. Si el ataque a la región lumbar es severo, se pierde la curvatura normal y el paciente presenta la apariencia de "Z" de la espondilosis anquilosante, pero se diferencia de ésta en que no hay compromiso de las articulaciones sacroilíacas ni de las interapofisiarias y no se presenta la imagen en "caña de bambú". La disminución de los espacios intervertebrales y la deformación de la columna ocasionan una disminución de la talla. Estos pacientes al ponerse de pie, flexionan las rodillas para lograr un plano de sustentación amplia (3, 5,7,8, 10).

Otras manifestaciones articulares. La poliartritis ocrónica es más común en hombres que en mujeres y aparece más tardíamente que la espondilosis. Hench ha observado que las manifestaciones de la artritis ocrónica recuerdan la artritis reumatoidea y radiológicamente son similares a las de osteoartritis (citado 2).

Las articulaciones más comprometidas son caderas, rodillas y hombros. Es raro el ataque a manos y pies. Los pacientes presentan dolor, rigidez, crepitación, contractura en flexión, limitación funcional y muchas veces derrame sinovial (9). Nuestro paciente presentó artrosis severa de ambas caderas, con tal limitación funcional que obligó a practicarle reemplazo total bilateral, con evolución satisfactoria (Figuras 7 y 8).

Otras alteraciones. Bedder en 1910, en autopsias practicadas a 11 pacientes ocrónicos, encontró que ocho presentaban valvulitis mitral y aórtica, uno aneurisma aórtico y otro aneurisma del ventrículo izquierdo (citado 2). La causa



Figuras 7 y 8. Se aprecia el reemplazo de caderas tipo Charnley, un mes y dos años después del reemplazo.

común de muerte de estos pacientes es el infarto del miocardio.

Se han descrito como complicaciones raras la ruptura del disco intervertebral, la prostatitis, los cálculos renales y la nefrocalcinosis (6).

Radiología. No se comprueban alteraciones radiológicas al principio, pero durante la segunda y la tercera décadas de la vida el hallazgo más distintivo es la cal-

cificación estratificada de discos intervertebrales múltiples. Por lo común están tomados todos los espacios intervertebrales llamativamente contrastados por la osteoporosis de las vértebras adyacentes. En el individuo joven, la calcificación universal de los discos intervertebrales y la osteoporosis de las vértebras son patognómicas de ocronosis. Hay gran estrechamiento del espacio intervertebral pero en las primeras etapas se distinguen pocos picos osteofíticos o ninguno. En personas de mayor edad siempre hay alteraciones osteofíticas (1, 2, 3, 5). Puede haber calcificación punteada en el tejido delante de los centros de la vértebras, pero esta calcificación no es continua como ocurre en la espondilitis anquilosante.

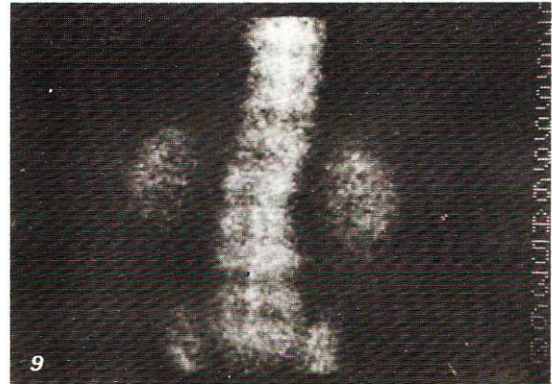
En las articulaciones periféricas, en especial la del hombro, sobrevienen cambios degenerativos. Como la osteoartrosis es rara en el hombro, esto sugiere ocronosis en los pacientes más jóvenes. La primera manifestación articular de nuestro paciente fue el compromiso articular en ambos hombros y radiológicamente y gammaográficamente se pudo demostrar la osteoartrosis. La degeneración del cartílago estrecha el espacio articular y causa eburnación secundaria, como formación de espolones de la glenoides. La cabeza humeral experimenta alteraciones hipertróficas que pueden aplanarse. También aparecen pequeñas calcificaciones en los tejidos blandos periarticulares y pueden surgir calcificaciones en el tendón del cuádriceps y en la región subdeltoidea del hombro. Por lo general las pequeñas articulaciones de las extremidades sólo exhiben tumefacción periarticular, sin estrechamiento perceptible de las articulaciones propiamente dichas ni alteraciones hipertróficas. En los pacientes de más edad, los picos masivos y la anquilosis de la columna vertebral ocasionan pronunciada cifosis dorsal con disminución de la lordosis lumbar normal (5, 8, 9). A pesar del cuadro radiológico casi patognómico de la ocronosis, es importante hacer el diagnóstico diferencial con la amiloidosis primaria o secundaria que com-

prometa disco intervertebral, como también con la pseudogota y la hemocromatosis (9, 10).

La gammagrafía de las articulaciones con perfosfato marcado con tecnecio 99 muestra hipercaptación en los sitios de inflamación. La gammagrafía es un método sencillo para observar cambios inflamatorios mínimos (Figuras 9 y 10).

Patología. En el estudio histopatológico se encuentra depósito de un polímero pigmentado del ácido homogentísico, que parece tener una alta afinidad por las macromoléculas del tejido conectivo, especialmente del cartílago hialino. Se ha demostrado que el ácido homogentísico inhibe la hidroxilación intracelular de la lisina en el colágeno. El colágeno tipo II, presente exclusivamente en el cartílago, tiene un alto contenido de hidroxilisina y es especialmente afectado (11, 12). El depósito de ácido homogentísico en el cartílago puede ser reversible, pero al polimerizarse produce el pigmento ocre. Esta es una de la teorías más claras para explicar el origen del pigmento. Las alteraciones microscópicas de la ocronosis resultan del depósito intra o intercelular del pigmento en muchos órganos (Figura 11). Este pigmento puede ser granular u homogéneo similar a la melanina. Puede hallarse en las células epiteliales de los túbulos renales y en los del páncreas (11, 12).

Laboratorio. El análisis de la orina es importante para detectar pacientes con alcaptonuria. Las pruebas son sencillas y se pueden realizar en cualquier laboratorio. La orina generalmente no es negruzca al emitirse, excepto cuando es alcalina o hay disminución de los niveles de ácido ascórbico o de agentes reductores. Se emplea el reactivo de Benedict como si se investigara la presencia de glucosa. Cuando la reacción es positiva, se produce un color amarillo naranja con un sobrenadante de color negruzco, que indica la presencia del ácido homogentísico (2). Las tabletas de Clinitest ®



Figuras 9 y 10. Gammagrafías óseas de columna vertebral y manos en las cuales se aprecia el aumento de captación del radionúclido a nivel de los espacios intervertebrales y de los espacios articulares.

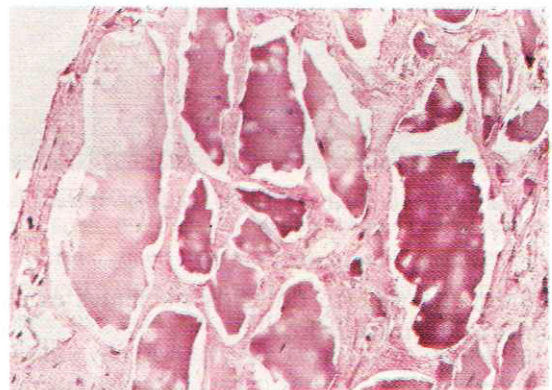


Figura 11. Al examen microscópico del cartílago se observa un pigmento homogéneo y granular parecido a la melanina, compatible con el diagnóstico clínico de alcaptonuria. (HE 400X).

también producen el sobrenadante negruzco; sin embargo, en pacientes con diabetes y ocronosis, pueden dar resultado negativo debido a que el ácido homogentísico bloquea la acción del cromógeno sobre la peroxidasa. Se han empleado

numerosos métodos enzimáticos, colorimétricos y cromatográficos para medir el ácido homogentísico en orina y sangre. Neuberger y col. han informado casos con excreción de 7g de ácido homogentísico y cerca de 0,5 mg de ácido gentísico (citado 2).

Diagnóstico. No existe prueba específica para hacer el diagnóstico, pero sí algunas que orientan. Entre estas se encuentra la de Briggs, en la cual el molibdato se reduce al contacto con el ácido homogentísico produciéndose una coloración azulosa. La reducción de la plata en papel fotográfico, se utiliza como prueba cualitativa. A nuestro paciente le practicamos todas estas pruebas (Figura 5).

El líquido sinovial usualmente es amarillo pajizo y no se oscurece al agregar un álcali. El recuento celular generalmente es menor de 1.000 células, con predominio de los mononucleates. Se pueden encontrar cristales de pirofosfato sin que ocasionen inflamación. A veces, se encuentran fragmentos de cartílagos negruzcos que pueden orientar el diagnóstico (3,7, 10).

Ocronosis no debida al ácido homogentísico. Los pacientes que ingieren Atebrina® durante varios meses pueden presentar una pigmentación de la piel del lecho ungueal, de las conjuntivas y los cartílagos similar a la producida por la ocronosis. La historia clínica y la ausencia de ácido homogentísico en la orina aclaran el diagnóstico de "ocronosis adquirida". También se ha producido la ocronosis adquirida al emplearse vendajes de ácido carbólico para las úlceras cutáneas crónicas (13).

Alcaptonuria experimental. Se ha producido alcaptonuria en ratas y ratones administrándoseles grandes cantidades de fenilalanina y tirosina. Se deposita pigmento en el cartílago articular y se produce una artrosis similar a la alcaptonuria del humano (14).

Tratamiento. El ideal sería corregir el defecto metabólico, lo cual actualmente no

es posible. Se han empleado dietas bajas en fenilalanina y tirosina, lo que debe hacerse por corto tiempo debido al peligro de producir la carencia de estos aminoácidos esenciales (2, 3, 7). La vitamina C en grandes cantidades (2g) no reduce el contenido de ácido homogentísico en la orina pero se ha demostrado que impide la unión de ésta con el colágeno en ratas (2). El dolor se trata con analgésicos y antiinflamatorios. En ocasiones se hacen necesarios procedimientos ortopédicos. En el futuro podría plantearse la posibilidad de reemplazar la enzima oxidasa del ácido homogentísico en estos pacientes.

SUMMARY

Alkaptonuria is a rare disease, very little known among us, and easily misdiagnosed as a rheumatic disease. There is not any report about it in the Colombian literature; besides, we did not find any bibliography about gammagraphic studies on ochronosis. Consequently, we believe it pertinent to stress our remarks considering the complete study which was carried out.

AGRADECIMIENTOS

Con la presentación de este trabajo se quiere hacer un homenaje postumo al doctor Marco H. Camargo, quien fue el primero en diagnosticar este caso en 1967 y observarlo durante 7 años. También queremos agradecer a la doctora María Ortiz por su ayuda en el estudio gammagráfico de los huesos y finalmente al Departamento de Patología del Hospital San Juan de Dios y al doctor Oswaldo Velasco, Patólogo del I.S.S. de Barranquilla, en el análisis del cartilago articular.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— McCARTY DJ. Arthritis and allied conditions. 9th ed. Philadelphia: Lea-Febiger; 1979.
- 2.— STANBURY JB. WYNGAARDEN JB. FREDRICKSON DS. The metabolic basis of inherited disease. 4th ed. New York. Toronto. London: Me Graw-Hill Book Company; 1978: 268.
- 3.— COPEMANS: Textbook of the rheumatic disease. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1978.

- 4.— EMERY AEH. *Genética médica*. 4ta ed. Mexico: Editorial Interamericana; 1978: 28.
- 5.— LAGIER R, SITAJ S. Vertebral changes in ochronosis. *Ann Rheum Dis* 1974; 33:86.
- 6.— GOLDBERG BH, PENSO JS, STERN LM. Alcaptonuria and Nephrocalcinosis. *J Pediat* 1976; 99: 518.
- 7.— KATZ WA. *Rheumatic Disease diagnosis and management*. Philadelphia. Toronto: J.B. Lippincott Company; 1978.
- 8.— BYWATERS EGL, DORLING J, SUTOR J. Ochronotic densification. *Ann Rheum Dis* 1970; 29; 563.
- 9.— O'BRIEN MW et al. Biochemical, pathological and clinical aspects of alcaptonuric ochronosis and ochronotic arthropathy. *Am J Med* 1963; 34: 813-838.
- 10.— REGINATO AJ, SCHUMACHER HR, MARTINES VA. Ochronotic arthropathy with calcium pyrophosphate crystal deposition. *Arthr Rheum* 1973; 16: 705.
- 11.— SCHUMACHER HR, HOLDSWORTH DE. Ochronotic arthropathy. I. Clinic pathologic studies. *Semin Arthr Rheum* 1977; 6:207-246.
- 12.— MURRAY JC et al. Inhibition of lysyl hidroxilase by homogentisic acid: a proposed connective tissue defect in alcaptonuria. *Clin Res* 1976; 24: 15A(abs).
- 13.— LUDWING GD, TOOLE JF, WOOD JC. Ochronosis from quinacrine (Atebrine). *An Intern Med* 1963; 59: 378.
- 14.— BLIVAISS BB, ROSENBERG EF, KUTUZOV H, STONER R. Experimental ochronosis: induction in rats by long-term feeding with L-tyrosine. *AMA Arch Pathol* 1966; 82: 45.