

# ALCAPTONÚRIA

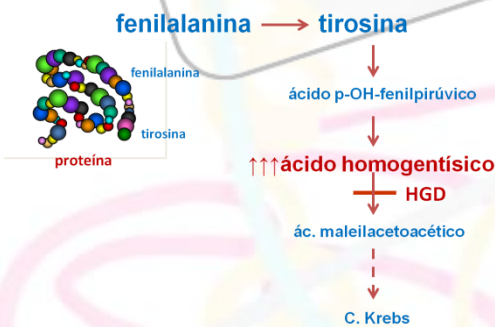
## O QUE É A ALCAPTONÚRIA?

A alcaptonúria é um erro inato do metabolismo dos aminoácidos fenilalanina e tirosina, causado pela deficiência da enzima **dioxigenase do homogentisato (HGD)**, que origina a acumulação do ácido homogentísico no sangue e urina. Caracteriza-se por uma urina de cor escura, ocronose (pigmentação do tecido conjuntivo) e artrose degenerativa das articulações.

## O QUE É O ÁCIDO HOMOGENTÍSICO?

É um composto intermediário da via de degradação dos aminoácidos fenilalanina e tirosina, até ao ciclo de Krebs. É o substrato da enzima HGD e, em condições normais, é praticamente indetetável no sangue e na urina.

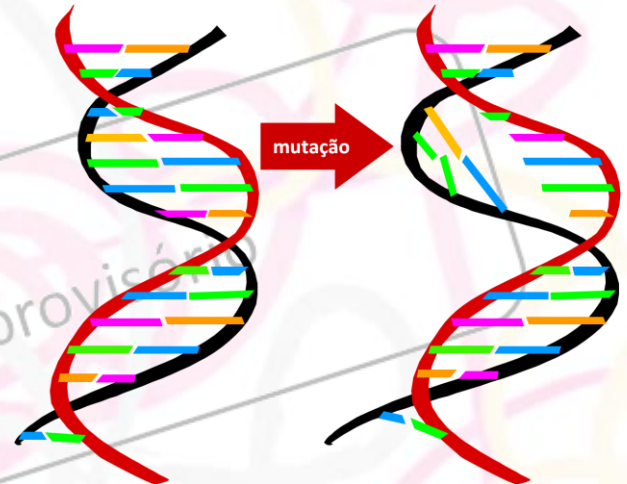
### Deficiência da dioxigenase do homogentisato (HGD)



## QUANDO É QUE SE ACUMULA O ÁCIDO HOMOGENTÍSICO?

Quando há interferência com essa via catabólica (de degradação) por deficiência enzimática da HGD, o ácido homogentísico acumula-se no sangue e é eliminado em grandes quantidades na urina. Em contacto com o ar, o ácido homogentísico oxida-se e polimeriza, dando origem a um pigmento negro, a alcaptona, que dá cor à urina dos indivíduos com esta doença, daí o seu nome (alcapton-úria). Este pigmento deposita-se também no tecido conjuntivo (ocronose), dando-lhe um aspeto acinzentado e causando a sua degeneração. Quando se deposita nas articulações causa uma artropatia degenerativa dolorosa e incapacitante.

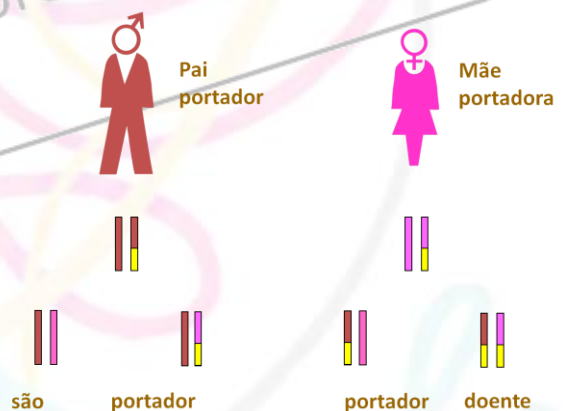
## PORQUE É QUE OCORRE UM DEFEITO NA ENZIMA HGD?



A deficiência na HGD ocorre devido a **mutações** (alterações estáveis e hereditárias) no gene que codifica a proteína enzimática, o **gene HGO**.

A alcaptonúria transmite-se de forma autossómica recessiva, ou seja, ambos os pais são portadores de uma mutação no **gene HGO**, embora não apresentem nenhuma manifestação clínica. Se ambos os pais transmitirem ao filho um alelo mutado neste gene, a criança sofrerá de **alcaptonúria**.

### Herança autossómica recessiva

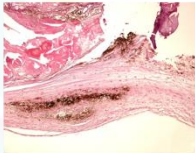


## QUAIS SÃO AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ALCAPTONÚRIA?

### Manifestações clínicas da alcaptonúria



Normal Alcaptonúria



Depósito tecidual do pigmento



ocronose



As manifestações clínicas são basicamente as seguintes:

- 1) **Urina negra**, que aparece desde o nascimento e que pode levar ao diagnóstico precoce da doença, antes do aparecimento dos restantes sintomas.
- 2) A **ocronose**, ou acumulação de pigmento no tecido conjuntivo nestes doentes, dando-lhe um aspeto escuro. Pode acumular-se na pele (derme) e glândulas sudoríparas e em estadios mais avançados pode acumular-se inclusivamente debaixo das unhas, na cara e nas mãos. Nos olhos, localiza-se sobretudo na esclerótica e córnea, embora não cause perda de visão. Deposita-se também no ouvido externo, médio e interno e na cartilagem das orelhas, que se torna acinzentada e cuja posterior calcificação produz dor. Também ocorre pigmentação do cerúmen.
- 3) Deposita-se no **aparelho respiratório**, causando uma obstrução, leve ao princípio, mas que pode degenerar com o tempo e originar obstrução pulmonar grave.
- 4) No **aparelho genito-urinário**, pode causar obstruções, particularmente na próstata, nos rapazes, com formação de cálculos conjugados com o pigmento. Ocorrem também obstruções renais por formação de cálculos.
- 5) A deposição ocrónica nas **válvulas cardíacas, endocárdio e íntima da aorta**, são acompanhadas de sopros cardíacos. Nos casos mais graves, a deposição ocrónica pode originar aterosclerose e requerer implantes das válvulas cardíacas.

6) Deposita-se em todas as articulações, causando artrose ao nível dos joelhos, ancas, ombros e coluna vertebral. Embora se desconheça o processo com exatidão, pensa-se que o pigmento ocrónico juntamente com uma elevada concentração de ácido homogentísico se conjugam, modificando a molécula de colagénio (uma molécula muito importante na composição da cartilagem), desestruturando as fibras de colagénio e o tecido conjuntivo e produzindo ao fim de algum tempo uma degeneração progressiva e irreversível da cartilagem e a sua calcificação e ruptura, causando assim **artrose das articulações**.

## COMO SE DIAGNOSTICA A ALCAPTONÚRIA?

Diagnostica-se com base numa suspeita clínica, bem como pela coloração da urina numa fase precoce da doença e pela sintomatologia clínica.

Bioquimicamente, diagnostica-se com a determinação do ácido homogentísico no plasma e urina. A confirmação genético-molecular é indispensável e permite o aconselhamento genético sobre a doença.

### Diagnóstico da alcaptonúria



Suspeita clínica



### Estudo bioquímico



↑ácido homogentísico



### Estudo genético



Mutações no HGO

## A ALCAPTONÚRIA TEM TRATAMENTO?

O tratamento clássico é sintomático, para prevenir ou melhorar as complicações da alcaptonúria. A administração de analgésicos e o exercício, bem como a cirurgia de substituição da rótula e anca e a reparação das ruturas de tendões melhoram as dores e a atividade física dos doentes.

A prevenção da acumulação de ácido homogentísico com uma dieta restringida nos aminoácidos precursores (fenilalanina e tirosina), assim como a administração de vitamina C para impedir a oxidação do ácido homogentísico a alcaptona, embora diminuam a excreção do ácido homogentísico, não impedem a sua acumulação nos tecidos, pelo que a sua eficácia clínica é escassa.

### Tratamento sintomático da alcaptonúria

analgésicos



exercício



cirurgia

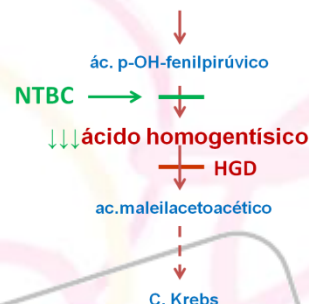
Não obstante, a descrição, validação e aprovação do tratamento da tirosinemia do tipo 1 com NTBC ou nitisinona, que é um inibidor potente da enzima dioxigenase do 4-hidroxifenilpiruvato, passo anterior à formação do ácido homogentísico na via de degradação da tirosina, é um tratamento com futuro promissor.

O ensaio clínico realizado com 40 doentes adultos mostrou que reduz marcadamente a formação de ácido homogentísico, embora não tenha sido eficaz clinicamente. No entanto, espera-se que a sua administração numa fase precoce da doença, em combinação com uma restrição dietética em fenilalanina e tirosina para evitar a acumulação de tirosina e as suas consequências patológicas, possa ser efetiva.

### Tratamento futuro da alcaptonúria



fenilalanina → tirosina



NTBC+ reduzir a ingestão de proteínas naturais + fórmula especial

Presentemente, está a ser realizado um ensaio clínico com nitisinona ([www.developakure.eu](http://www.developakure.eu)).

A alcaptonúria é uma doença congénita que, não sendo tratada, vai originar consequências não desejáveis. O diagnóstico atempado e a aplicação das novas opções terapêuticas podem melhorar muito a qualidade de vida dos doentes que padecem desta doença.

#### Tradução

Fátima Martel, PhD  
Department of Biochemistry  
Faculty of Medicine of Porto  
4200-319 Porto  
Portugal

#### Coordenação do projeto “A Guia Metabólica em Português”

Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras (APCDG-DMR)



Passeig Sant Joan de Déu, 2  
08950 Esplugues de Llobregat  
Barcelona, Espanha  
Tel: +34 93 203 39 59

[www.hsjdbcn.org](http://www.hsjdbcn.org) / [www.guiametabolica.org](http://www.guiametabolica.org)

© Hospital Sant Joan de Déu. Os direitos reservados.