



# SESIÓN BIBLIOGRÁFICA 22-3-2024



- **Dr. Juan Carlos Borrego**
- Médico adjunto M.I.

# Caso clínico

E.A.: Varón de 59 años sin AP de interés que refiere raquialgias de más de 10 años de evolución junto con severa limitación funcional de los 3 segmentos vertebrales y gonalgia bilateral mecánica.

Evolución tórpida con períodos asintomáticos que mejoran parcialmente con AINES y fisioterapia.

En los últimos meses asocia disnea progresiva hasta hacerse de pequeños esfuerzos.

# Caso clínico

- E.F.: BEG, pigmentación oscura en conjuntivas, pabellones auriculares, pulpejos de los dedos y axilas.

RsCsRs a 70 lpm con soplo pansistólico. MVC. Abdomen normal.

Disminución global de la movilidad del raquis en los 3 segmentos (Schober 1) con distancia dedo-suelo de 35 cm., pérdida de la lordosis lumbar fisiológica y limitación dolorosa de la flexoextensión de ambas rodillas con derrame articular bilateral.



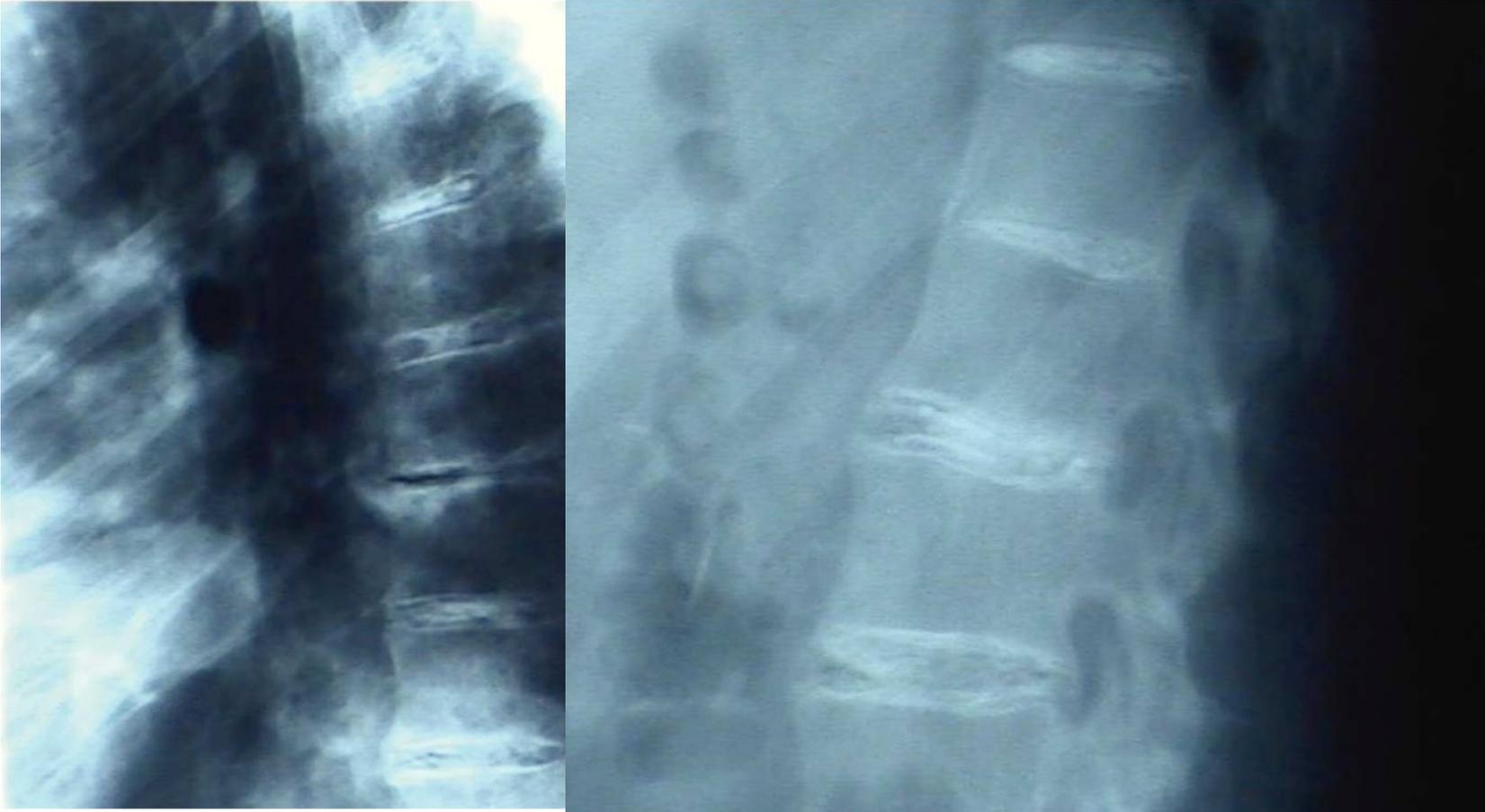
# Caso clínico

- Analítica:
  - *Hemograma*: normal. VSG 20
  - *BioQ*: general normal. Proteinograma, balance Ca/Pi y PTH normales, perfil férrico, HLA-B 27 normales.
  - *Orina*: elemental normal.
- Líquido sinovial: 150 células, predominio mononucleares, abundantes cristales de pirofosfato cálcico intra y extracelulares; ácido homogentísico en orina de 24 h: 1.540 mg/24 h (N < 10 mg/24 h.), prueba de alcalinización de la orina positiva.



# Caso clínico

- Radiología: calcificaciones discales en columna dorsal y lumbar

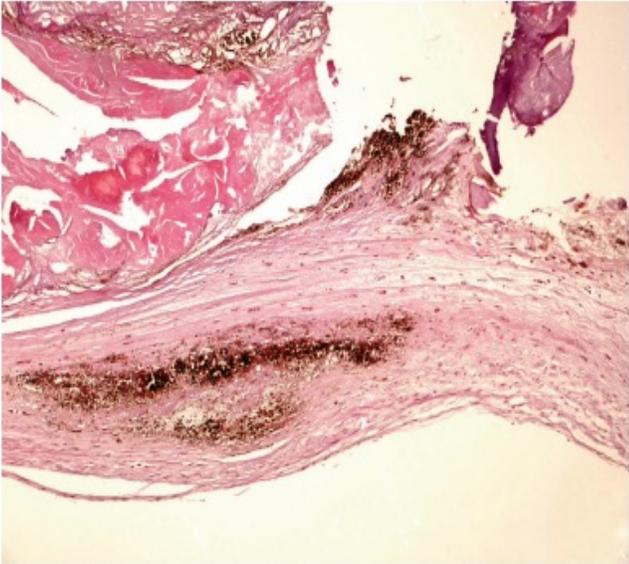


# Caso clínico

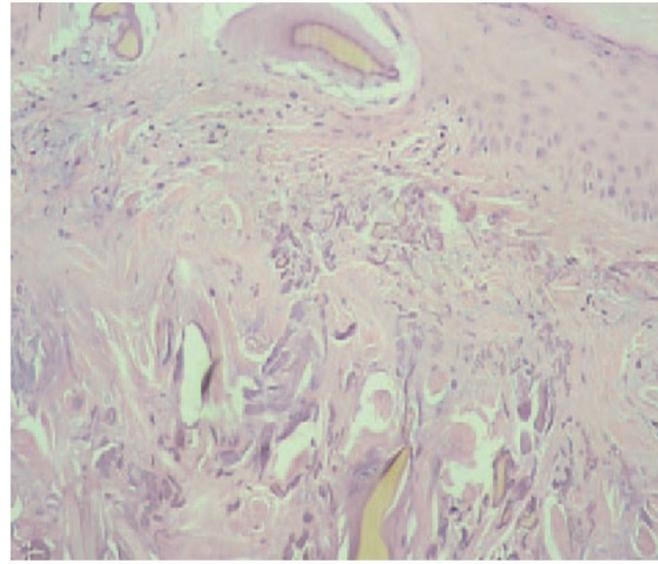
- Ecocardiograma: calcificación mitral y estenosis aórtica

# Caso clínico

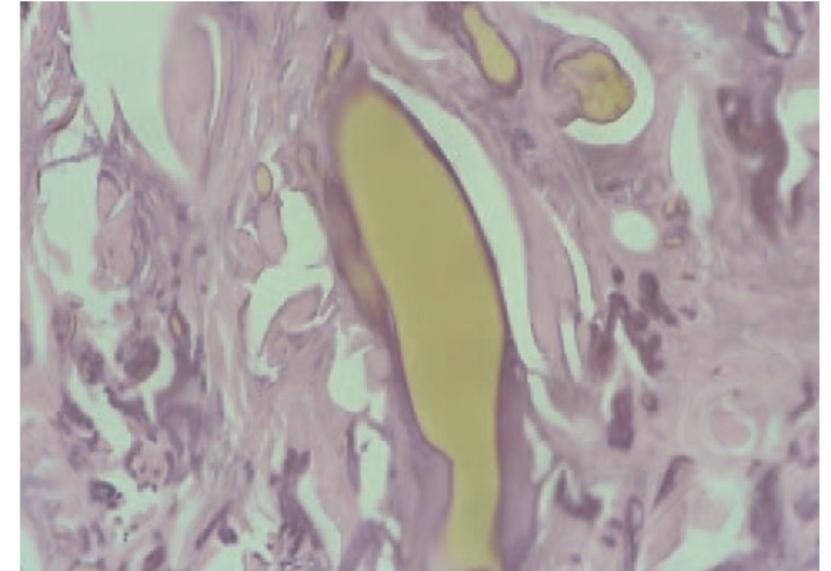
- Biopsia cutánea: haces colágenos degenerados homogeneizados, teñidos de color marronáceo.



**Figure 1.** Photomicrograph showing ochronotic pigment deposition in aortic valve leaflet (haematoxylin and eosin stained, magnification = 100X)



**Fig. 3.**—Fibras de colágeno irregulares con bordes dentados y fracturadas en relación con cúmulos alargados de pigmento ocre de tamaño grande y pequeño. Algunos en íntima relación con la dermis papilar y epidermis con aspecto de estar en situación previa a su eliminación transepidérmica. (Hematoxilina-eosina,  $\times 100$ .)



**Fig. 4.**—Detalle de cúmulos de pigmento de diverso tamaño, el más grande con la forma alargada típica y otras de menor tamaño en íntima relación con las fibras de colágeno de aspecto degenerativo elástico. (Hematoxilina-eosina,  $\times 400$ .)

# ALCAPTONURIA Y OCRONOSIS

Reumatología clínica en imágenes



## Artropatía ocrónica. Caso clínico

A. Willisch, M. Rodríguez-Gómez y L. Fernández-Domínguez

Sección de Reumatología. Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense. España.

CASO CLÍNICO  
Med Int Méx 2023; 39 (4): 696-702.

<https://doi.org/10.24245/mim.v39i4.6885>

## Ocronosis endógena: un caso de diagnóstico tardío con manifestaciones cutáneas, osteoarticulares y renales

Endogenous ochronosis: A case report of cutaneous, osteoarticular, renal manifestations and late diagnosis.

Eder Rodrigo Juárez Durán,<sup>1</sup> Kristy Marie Flores Díaz,<sup>2</sup> Fernanda Nanita de Estévez,<sup>2</sup> Cindy Denisse Leyva de los Ríos,<sup>3</sup> Alejandra Angulo Rodríguez,<sup>1</sup> Roberto Arenas Guzmán,<sup>1</sup> José Luis Zaldivar Fujigaki<sup>4</sup>

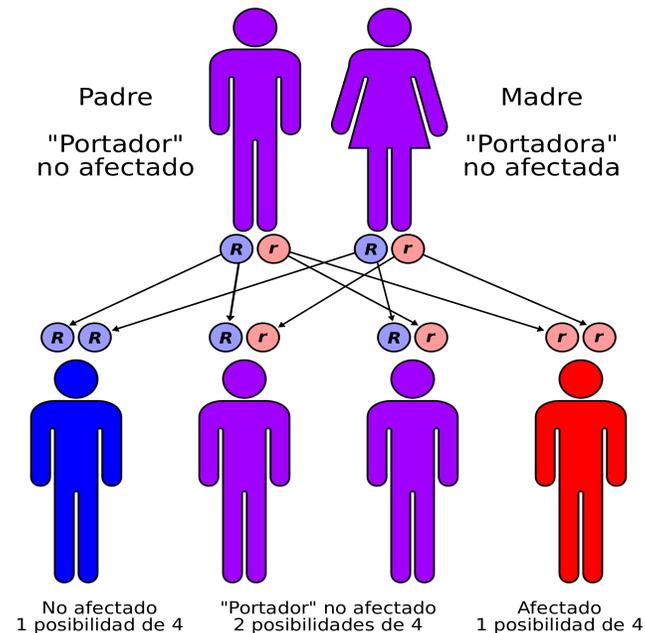
## Alcaptonuria, ocronosis y artropatía ocrónica

A. Ladjouze-Rezig, R. Aquaron, S. Slimani

# ALCAPTONURIA Y OCRONOSIS

- Introducción:

- La **alcaptonuria** (“*orina negra*”) es un trastorno hereditario del metabolismo de la tirosina y fenilalanina.
- La **ocronosis** es la manifestación clínica en el tejido conectivo de la alcaptonuria.
- Fue la primera enfermedad humana en la que se demostró una herencia autosómica-recesiva (1902).



# ALCAPTONURIA Y OCRONOSIS

- **Epidemiología:**

- La alcaptonuria suele evidenciarse en RN y niños.
- La ocronosis suele presentarse en el 50% de los pacientes con alcaptonuria, generalmente entre los 20-30 años.
- La artropatía ocrónica siempre a partir de la cuarta década de la vida.
- Se ha observado una posible relación con el HLA-B 27.

# ALCAPTONURIA Y OCRONOSIS

Recibe su nombre de una molécula anormal en los tejidos, la sangre y la orina, originalmente llamada **alcaptona** y ahora identificada como **ácido homogentísico**, un intermediario normal en la degradación o catabolismo hepático de los aminoácidos aromáticos L-fenilalanina y L-tirosina.

**Causa:** *alteración del gen HGD* (Cromosoma 3q21-23) → **déficit de la enzima oxidasa del ácido homogentísico (AHG)** u Homogentisato 1-2 dioxigenasa, encargada de transformarlo en ácido maleil-aceto-acético.

→ Acúmulo de á. homogentísico → eliminación excesiva por orina → **alcaptonuria**; la acumulación de los pigmentos en el tejido conectivo (colágeno fibrilar): piel, escleróticas, pabellones auriculares, tráquea, válvulas cardíacas y cartílago articular → **ocronosis**.

# ALCAPTONURIA Y OCRONOSIS

- Fisiopatología:

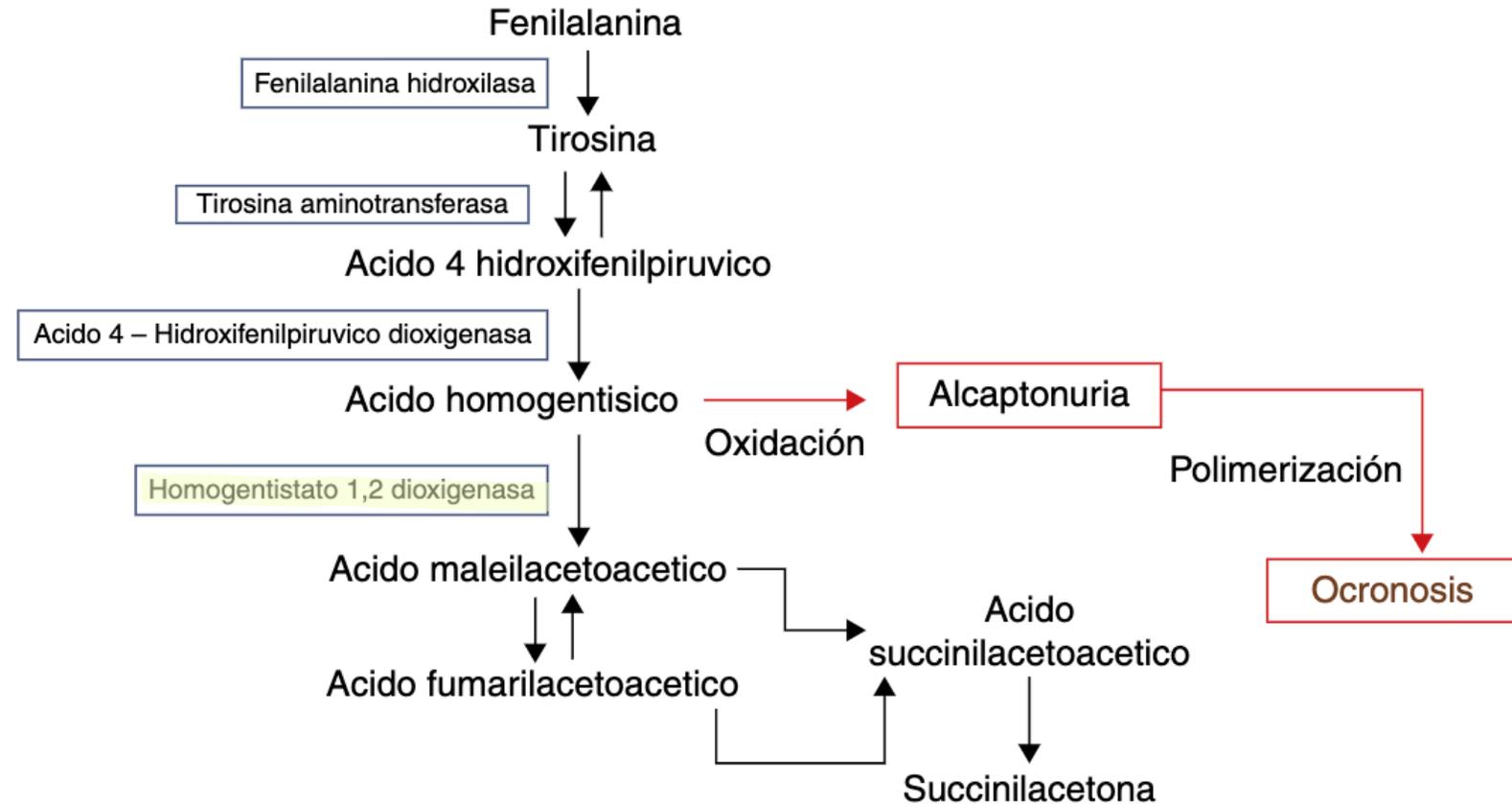


Figura 6 Fisiología y fisiopatología del ácido homogentísico.

# ALCAPTONURIA Y OCRONOSIS

- **Manifestaciones clínicas:** dentro del amplio espectro de manifestaciones clínicas destacan, como características, en la fase 1:
  - **orinas oscuras o negroparduzcas**, que se originan por la oxidación del ácido homogentísico de la orina al contacto con el aire o medio ambiente y que habitualmente no objetiva el paciente, al no precisar de su almacenamiento.

# ALCAPTONURIA Y OCRONOSIS

- **Manifestaciones clínicas**: segunda fase
- Dermatológicas: los signos suelen aparecer a partir de los 20-30 años y en conjunto son patognomónicos de la ocronosis, consecuencia del depósito de los pigmentos del AHG en el tejido conectivo, que originan una **coloración ocre o azulada de las escleróticas**, pabellones auriculares y nasal, oído interno, piel (palmas, plantas, hombros...), ...

(Pero también válvulas cardíacas, tráquea, cartílagos articulares de rodillas, ...)

# ALCAPTONURIA Y OCRONOSIS



Rev Col Or Tra. 2013;27:171-E



Rev Col Or Tra. 2013;27:171-E



# ALCAPTONURIA Y OCRONOSIS



# ALCAPTONURIA Y OCRONOSIS

- **Manifestaciones clínicas:** la afectación de cartílagos articulares, discos, etc., va a originar la artropatía ocronótica, en sus formas axial y periférica.
- **Artropatía ocronótica:** suele ser el tercer estadio
  - **Afectación axial:** fundamentalmente dorsal y lumbar, también en cervical, se presenta como dolor de tipo mecánico, acompañado de limitación funcional (**espondilosis ocronótica**) y disminución de la estatura.
    - En la *radiología* son características las calcificaciones discales múltiples; la afectación de interapofisarias y de sacroilíacas (pinzamiento y esclerosis), es más rara.

# ALCAPTONURIA Y OCRONOSIS

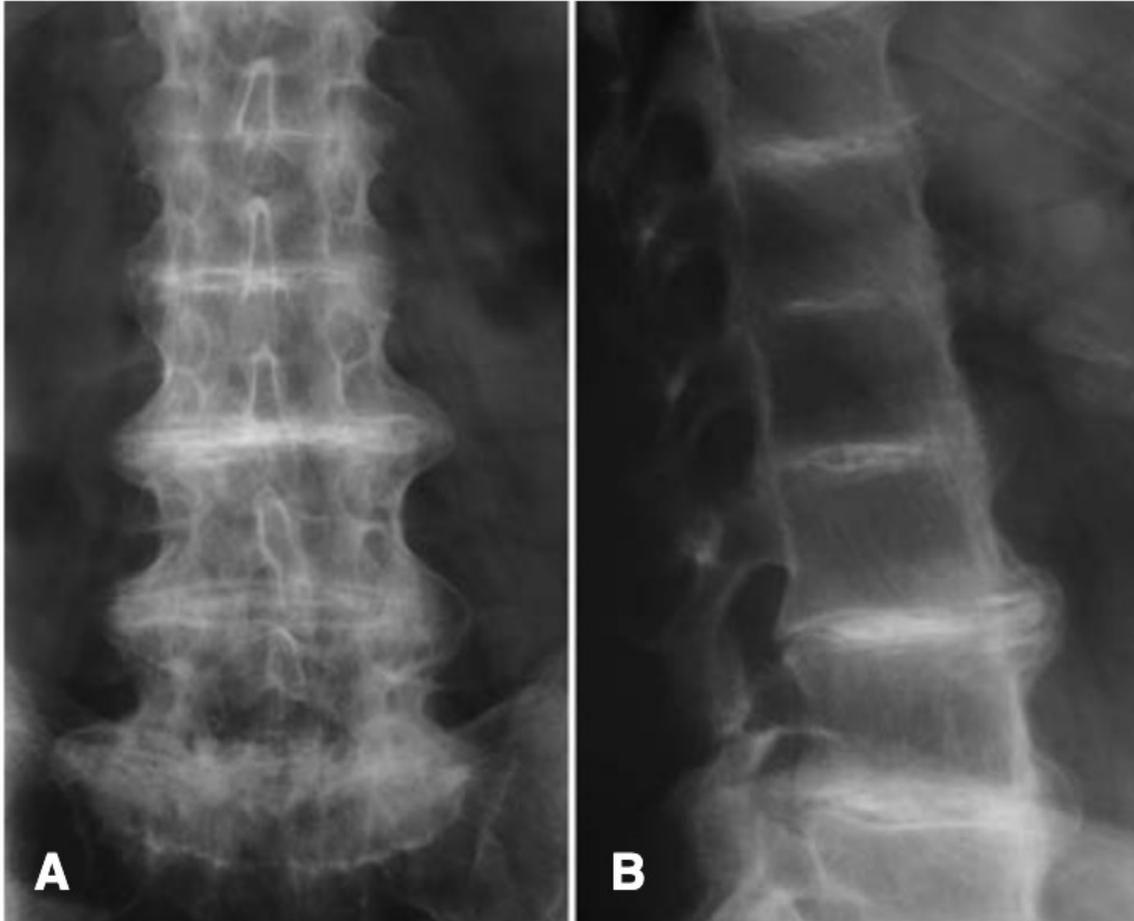


Fig. 5.—Radiografía simple anteroposterior (A) y lateral (B). Estrechamiento y calcificación de las articulaciones intervertebrales. Pérdida de la lordosis fisiológica.



**Figura 5.** Pruebas de imagen: afectación de la columna vertebral con pinzamientos discales escalonados asociados a calcificaciones discales y fenómeno de vacío discal.

# ALCAPTONURIA Y OCRONOSIS



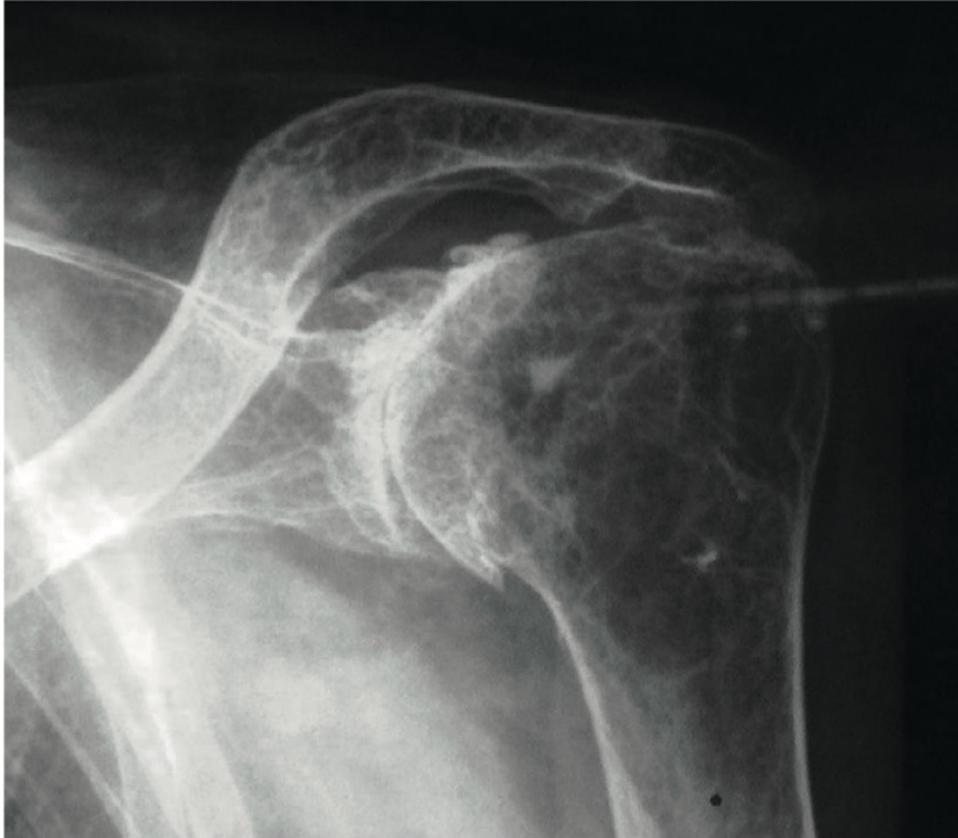
Radiografía de la pelvis: condensación de los bordes sacroilíacos con irregularidad de las interlíneas articulares (A), erosión y condensación de la sínfisis del pubis (B).

# ALCAPTONURIA Y OCRONOSIS

- **Manifestaciones clínicas:**

- Afectación articular periférica: sobre todo **rodillas**, caderas y hombros. Se presenta como cuadro de dolor, también de tipo mecánico, por proceso degenerativo del cartílago articular, que puede acompañarse de derrame articular mecánico (no inflamatorio).
- Se puede observar la presencia de cristales de AHG, pirofosfato y apatita en el líquido sinovial.
  
- Frecuentes roturas tendinosas espontáneas: tendón Aquiles (entesis calcánea bilateral), rotuliano o cuádriceps...

# ALCAPTONURIA Y OCRONOSIS



**Figura 6.** Artropatía destructiva de la articulación glenohumeral.

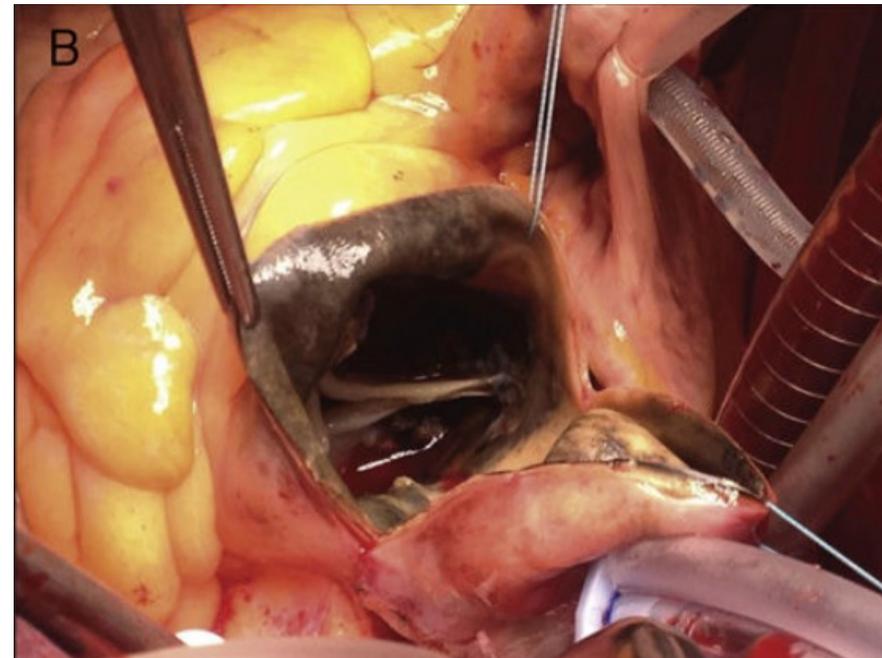


Cabeza de fémur

# ALCAPTONURIA Y OCRONOSIS

- **Manifestaciones clínicas:**
- **Cardíacas:** es muy frecuente la presencia de calcificaciones y estenosis valvulares cardíacas Ao y M, por depósito de material ocrónico.

Pigmentación ocrónica de la válvula aórtica



# ALCAPTONURIA Y OCRONOSIS

- **Otras manifestaciones clínicas:**
- Afectación de arterias y venas → coronarias (cp isquémica), pulmonares (enfermedad pulmonar obstructiva recurrente), HTA, ...
- Próstata/riñon → prostatitis, litiasis prostática o urinaria negruzca, insuficiencia renal.
- Aumento de la concentración de dos proteínas séricas: la proteína amiloide sérica A (SAA) y la proteína amiloide sérica P (SAP).
- Neurológicas: irritativas en raíces, m. espinal, sd cola de caballo,...

# ALCAPTONURIA Y OCRONOSIS

- **Diagnóstico:**
- **Clínico:** la alcaptonuria puede diagnosticarse desde el **nacimiento** por la observación de una orina de color normal, recogida en un frasco, que se torna marrón tras la exposición al aire durante unas horas o por el color amarillo y luego rojo y marrón de los pañales empapados de orina.
- En adultos es muy típica la emisión de orina que se vuelve marrón al ser expuesta al aire en un paciente o en sus familiares. También manchas grises en la ropa sudada.
- A menudo, el diagnóstico de la alcaptonuria no se establece hasta el segundo estadio de la enfermedad, la ocronosis, o el tercer estadio, la artropatía ocronótica.

# ALCAPTONURIA Y OCRONOSIS

- **Diagnóstico diferencial:**
- **Dermopatías:**
  - Ocronosis exógena: por cremas con hidroquinona (blanqueadoras), resorcinol (acné), ... No hay artropatía. Biopsia.
- **Artropatías:**
  - Osteoartrosis: col. L y C, menos calcificaciones discales, no rigidez
  - Espondilitis anquilosante: mayor dolor y rigidez cervical, > VSG, extensa calcificación ligamentos espinales (caña bambú), fusión sacroilíacas
  - E. de Paget: >FA
  - Enfermedad de Scheuermann: no calcificaciones, no vacío discal, ...

# ALCAPTONURIA Y OCRONOSIS

- Laboratorio: La alcaptonuria debe confirmarse con la determinación elevada de **AHG** en orina y/o sangre.

## Diagnóstico de la alcaptonuria



# ALCAPTONURIA Y OCRONOSIS

## • Tratamiento:

- . De soporte y sintomático de las artralgias,...
- . Dieta baja en tirosina y fenilalanina, aumento de vit C.
- . **NITISINONA:** usado en el tto de la tirosinemia. Dosis 10 mg/día (cáps de 2-5-10 mg)

. *Mecanismo acción:* inhibe la enzima ácido hidroxi-fenilpiruvato dioxigenasa → evita la formación de ácido homogentísico → disminuye la excreción urinaria de HGA y su posterior acumulación y depósito en tejido conectivo.

- . *Acciones:* ayudar a prevenir o disminuir la aparición de artropatía ocrónica.
- . Desde edad temprana y durante toda la vida (fases 1).
- . *Adversos:* intolerancia, toxicidad medular, queratitis, dolor ocular.

. Cirugía de reemplazo articular: mejora el dolor y la función articular.

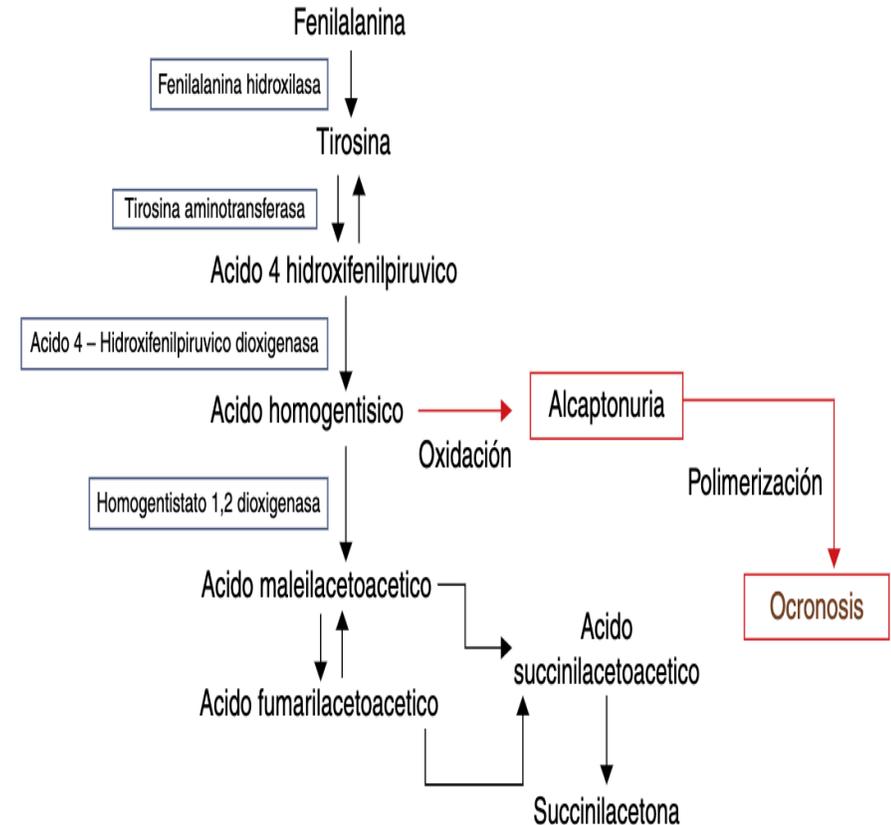


Figura 6 Fisiología y fisiopatología del ácido homogentísico.

# ALCAPTONURIA Y OCRONOSIS

- Pronóstico:

- *Esperanza de vida:* no está significativamente reducida.
- *Calidad de vida:* la artropatía es progresiva hacia la destrucción del cartílago; el dolor puede ser constante y el deterioro funcional progresivo se traduce en una pérdida de movilidad, por lo que los pacientes a menudo requieren el uso de ayudas físicas (muletas, silla de ruedas) o prótesis.
- Las complicaciones **cardiacas** a menudo representan una amenaza vital y pueden empeorar el pronóstico.

# Protocolo diagnóstico y tratamiento de la candidiasis esofágica

A. Castellano López\*, M.I. Higuera Fernández y C. Trueba Collado

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares. Alcalá de Henares. Madrid. España.

Medicine. 2024;14, 61-65

# Candidiasis esofágica

- Introducción:
  - De las esofagitis infecciosas de causa conocida:
    - > **85% son por Cándida**, principalmente por *C. albicans*, después *C. glabrata*, *dublinskiensis*, ...
    - 10% por VHS
    - 2% por CMV

# Candidiasis esofágica

- Factores de riesgo:

- *Alteración de la inmunidad celular local o sistémica (ID):*

- VIH con CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>
- Neoplasias malignas hematológicas
- Trasplantes de órganos
- Ttos inmunosupresores e inmunomoduladores
- Otras

- *En inmunocompetentes:*

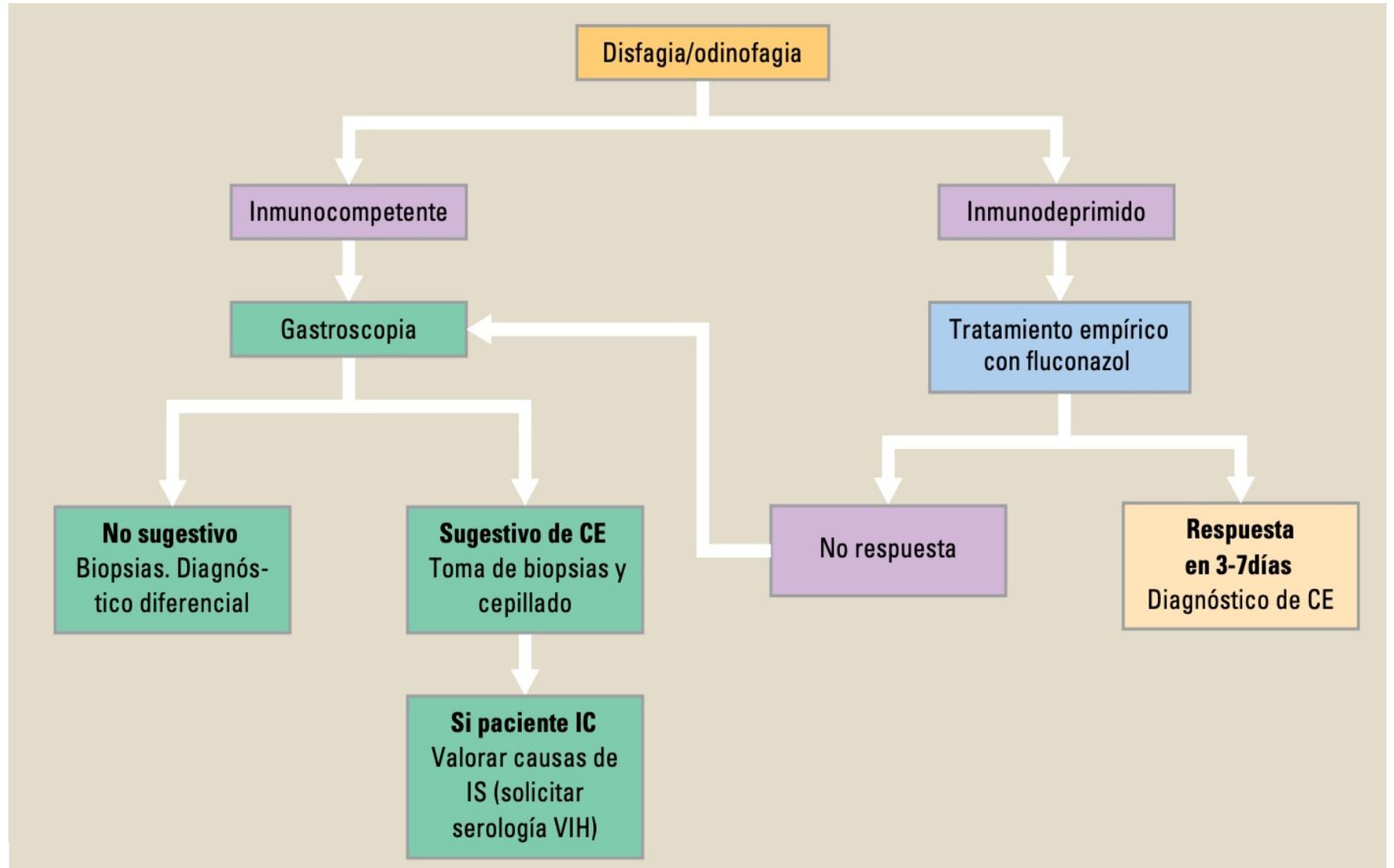
- DM, gastritis atrófica o gastrectomía, esofagopatías
- Fármacos: IBP, **corticoides inhalados**, ATB amplio espectro, tto previo con fluconazol
- Ventilación mecánica o portadores de catéteres permanentes.

# Candidiasis esofágica

- Manifestaciones clínicas:
  - Asintomática
  - Odinofagia, disfagia, dolor torácico
  - *Menos frecuentes:* dispepsia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, pérdida de peso.
  - *Infrecuentes (complicaciones):* HDA, perforación, estenosis, diseminación sistémica.

# Candidiasis esofágica

- Diagnóstico:



# Candidiasis esofágica

- Diagnóstico:

- Gastroscopia con toma de biopsias y cepillado: *Gold* estándar

- . Indicaciones:

- a. En inmunocompetentes:

- . Disfagia

- b. En inmunodeprimidos:

- . Disfagia/odinofagia sin respuesta al tto con fluconazol tras 3-7 días de tto.

- . Seguimiento: no hay recomendaciones. No mejoría con tto.

# Candidiasis esofágica



**Fig. 1. Hallazgos endoscópicos en la candidiasis esofágica.**

# Candidiasis esofágica

**Clasificación de Kodsi:** evalúa la *gravedad* endoscópica de la CE y se correlaciona con mayor *grado de IS*:

- Grado 1: algunas placas blancas elevadas de hasta 2 mm.
- Grado 2: múltiples placas blancas elevadas > 2 mm de tamaño, sin ulceración.
- Grado 3: placas confluentes y nodulares elevadas.
- Grado 4: grado 3 con mayor friabilidad de las membranas mucosas y/o estenosis.

## Confirmación:

histología y tinción

cultivo

# Candidiasis esofágica

- Diagnóstico:
  - Esofagograma de bario:
    - Indicaciones:
      - Contraindicación de la gastroscopia. Sensibilidad del 90%.
    - Hallazgos:
      - Defectos de relleno
      - Placas coalescentes en forma de «*piel de serpiente*» o «*racimos de uvas*» o
      - Imagen irregular con «*aspecto espumoso*» o de pluma.

# Candidiasis esofágica

- Diagnóstico diferencial:
  - Otras esofagitis infecciosas: CMV, VHS, bacterianas, ...
  - Otras esofagitis:
    - eosinofílica,
    - por reflujo,
    - por radiación,
    - por cáusticos

# Candidiasis esofágica

## Resumen de las características y el manejo de las principales etiologías de esofagitis infecciosa

	Tercio predominante esofágico	Hallazgos endoscópicos	Diagnóstico	Tratamiento
<i>Candida</i>	Distal	Placas exudativas blanquecinas adheridas Hiperemia mucosa Úlceras, estenosis, necrosis	Cepillado y biopsia dirigidos: masas de hongos y pseudohifas	Fluconazol oral 200-400 mg/día Si intolerancia oral: fluconazol IV 400 mg/día
VHS	Medio y distal ≥ afectación gástrica	Vesículas 1-3 mm confluyentes, úlceras circunstanciales ± bordes sobreelevados Friabilidad de mucosa circundante	Biopsia o cepillado del borde ulceroso: células gigantes multinucleadas, degeneración balonzante, cuerpos de inclusión intranucleares  PCR, DNA, VHS  Técnicas de IHQ y tinción fluorescencia directa	<b>Inmunocompetentes</b> Aciclovir oral 200 mg 5/día o 400 mg/8 h durante 7-10 días  <b>Inmunodeprimidos</b> Aciclovir oral 400 mg/8 h durante 2-3 semanas  <b>Intolerancia oral</b> Aciclovir IV 250 mg/m <sup>2</sup> cada 8 h y desescalada a vía oral precoz
CMV	Medio y distal	Úlceras grandes en sacabocados, múltiples o aisladas, lineales y profundas  Mucosa circundante normal	Biopsia de la base de la úlcera: células en ojo de búho  PCR, DNA, VHS  Técnicas de IHQ y tinción con fluorescencia directa	Terapia de inducción 3-6 semanas ≥ mantenimiento  Valganciclovir oral 900 mg/12 h  <b>Si intolerancia oral</b> Ganciclovir IV 5 mg/kg /12 h  <b>Refractarios</b> Foscarnet IV 90 mg/kg/12 h
VPH	Medio y distal Papilomatosis esofágica difusa	Máculas eritematosas, placas blanquecinas, nódulos, lesiones excrecentes o exuberantes	Biopsia y cepillado: coilocitos con núcleo atípico y células gigantes  Técnicas de IHQ	No tratar  <b>Si gran tamaño</b> Extirpación endoscópica

CMV: citomegalovirus; IHQ: inmunohistoquímica; IV: intravenoso; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VHS: virus del herpes simple; VPH: virus del papiloma humano.

# Candidiasis esofágica

- **Tratamiento:**

- **Indicaciones:**

- CE sintomática
    - CE asintomática:
      - en ID
      - IC → cuestionado

- **Fármacos:** siempre de forma sistémica

- **Fluconazol:** de elección.

- *Dosis:* carga de 400 mg vo → 200-400 mg (3-6 mg/kg/día) de 14 a 21 días.  
si imposibilidad de oral: 400 g iv (6 mg/kg/día)

# Candidiasis esofágica

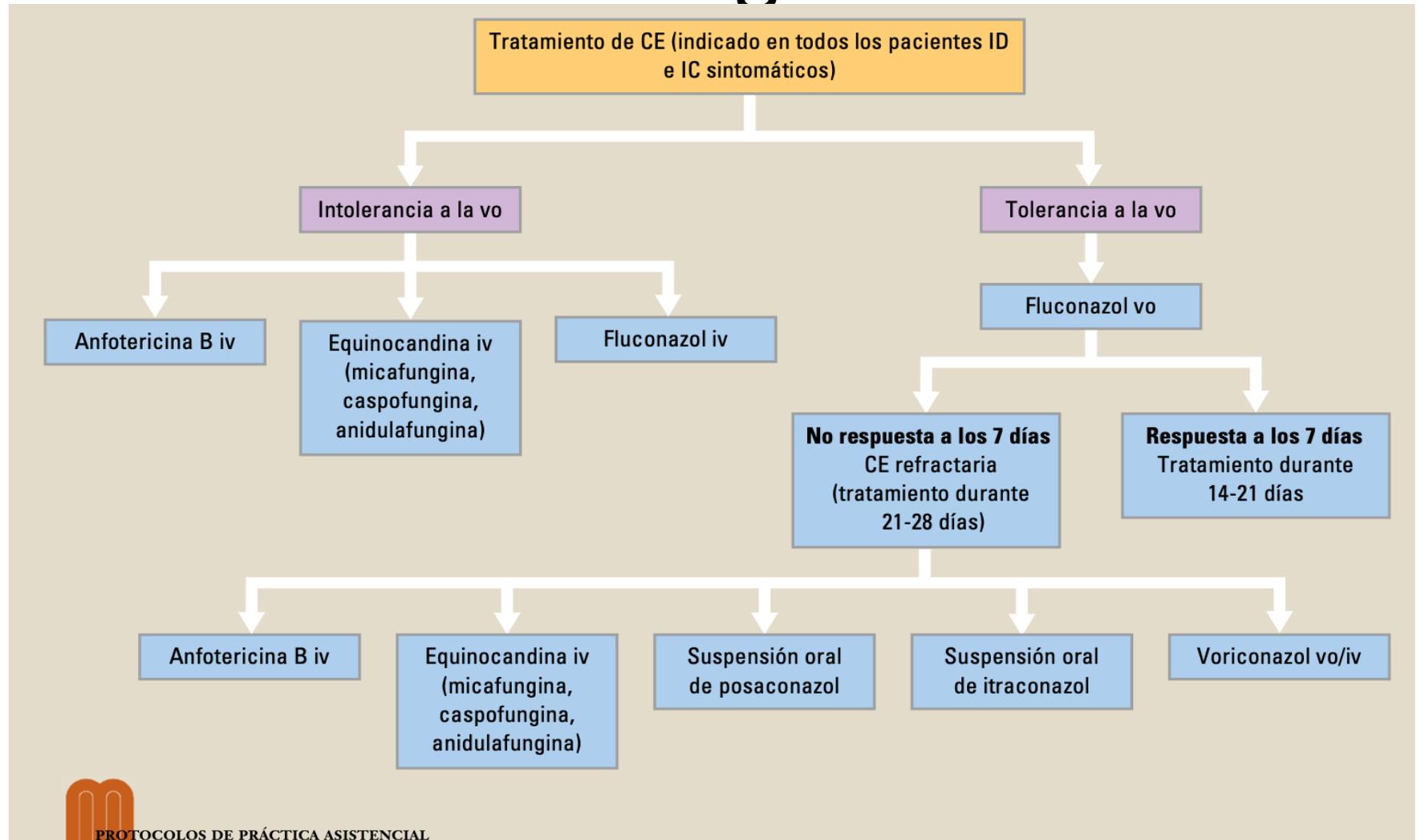
- Alternativas terapéuticas:
  - Equinocandinas:
    - Micafungina 150 mg/día iv
    - Caspofungina 70 mg → 50 mg/día, perfusión iv
    - Anidulafungina 299 mg/día, perfusión iv
  - Anfotericina B desoxicolato 0.3-0,7 mg/kg/día, iv

*\* Una vez que se tolere al vía oral se recomienda valorar completar el tto con fluconazol vo.*

# Candidiasis esofágica

- Tratamiento de la CE refractaria: 21 a 28 días con:
  - Voriconazol 200 mg (3 mg/kg/12 h) vo o iv
  - Itraconazol 200 mg/día vo
  - Posaconazol 400 /12 h.
  - Equinocandinas
  - Anfotericina B → de elección en embarazadas
- Tratamiento de la CE recurrente:
  - Fluconazol 100-200 g/día, 3 días a la semana de forma crónica

# Candidiasis esofágica



PROTOCOLOS DE PRÁCTICA ASISTENCIAL

Fig. 3.

Algoritmo de tratamiento de la candidiasis esofágica.

# Candidiasis esofágica

- **Pronóstico:**

- La mayoría responden bien al tto.
- CE graves con complicaciones: infrecuentes, generalmente en ID severas
  - Estenosis, perforaciones, hemorragia, fístulas, candidemia

*“Hablar es una necesidad, escuchar es un arte”.*  
(Goethe)



Gracias por vuestra  
atención.