

The clinical picture of alkaptonuria and ochronosis

Obraz kliniczny alkaptonurii i ochronozy

Jozef Rovenský, Tibor Urbánek, Mária Stančíková

National Institute of Rheumatic Diseases, Piešťany, Slovak Republic
Narodowy Instytut Chorób Reumatycznych, Pieszczy, Republika Słowacji

Key words: alkaptonuria, ochronosis, pathogenesis, clinical picture, treatment.

Słowa kluczowe: alkaptonuria, ochronoza, patogeneza, obraz kliniczny, leczenie.

Summary

Alkaptonuria (ochronosis) is an inherited disorder of metabolism of aromatic amino acids phenylalanine and tyrosine, due to the lack of activity of the enzyme homogentisate 1,2-dioxygenase. The homogentisic acid is not metabolized, accumulates in the body and is excreted into the urine. The polymer – ochronotic pigment – impregnates bradytrophic tissues. Alkaptonuria is characterized by homogentisic acid accumulation in the body, the presence of homogentisic acid in urine, visible, functionally benign symptoms of eyes and ears, and debilitating changes in the locomotor system.

Streszczenie

Alkaptonuria (ochronoza) jest dziedzicznym zaburzeniem metabolizmu aminokwasów aromatycznych, fenyloalaniny i tyrozyny, w wyniku braku aktywności enzymu – 1,2-dioksygenazy homogentyzynianowej. Kwas homogentyzynowy nie jest metabolizowany, gromadzi się w organizmie i jest wydalany z moczem. Polimer – barwnik ochronotyczny – odkłada się w tkankach bradytroficznych. Alkaptonurię charakteryzują gromadzenie się kwasu homogentyzynowego w organizmie, obecność kwasu homogentyzynowego w moczu, widoczne, niewywołujące skutków czynnościowych objawy w obrębie oczu i uszu oraz upośledzające sprawność zmiany dotyczące układu ruchu.

Etiology and pathogenesis

Phenylalanine and tyrosine are the simplest aromatic amino acids derived from alanine. Phenylalanine is an essential amino acid, which cannot be synthesized by the human body. The human body can synthesize tyrosine, but only if there is a sufficient amount of phenylalanine – a precursor of tyrosine and the enzyme involved in the conversion of phenylalanine to tyrosine. Phenylalanine and tyrosine are closely related. Phenylalanine is converted to tyrosine in the liver, to phenylpyruvate in the kidneys. Aromatic amino acids have a common intermediary metabolism. The conversion of phenylalanine to tyrosine and further metabolism is controlled by a complex enzymatic system. The failure to convert phenylalanine to tyrosine leads to the disease known as phenylketonuria – one of the most common recessive inborn diseases (approximately 1 affected in 10 000 newborns). Phenylketonuria

Etiologia i patogeneza

Fenyloalanina i tyrozyna są zaliczane do najprostszych aminokwasów aromatycznych, będących pochodnymi alaniny. Fenyloalanina jest aminokwasem niezbędnym; organizm ludzki nie potrafi jej syntetyzować. Organizm ludzki potrafi wytwarzać tyrozinę, ale wyłącznie w obecności wystarczających ilości fenyloalaniny, prekursora tyrozyny oraz enzymu uczestniczącego w przemianie fenyloalaniny w tyrozinę. Fenyloalanina i tyrozyna są ściśle związane; przemiana fenyloalaniny w tyrozinę odbywa się w wątrobie, w nerkach zaś zachodzi przemiana do fenylopirogrotonianu. Aminokwasy aromatyczne charakteryzuje wspólny metabolizm pośredni. Konwersję fenyloalaniny do tyrozyny, oraz dalszą przemianę reguluje złożony układ enzymatyczny. Brak przemiany fenyloalaniny w tyrozinę prowadzi do fenyloketonurii – jednej z najbardziej rozpowszechnionych chorób wrodzonych, dziedziczonych recesywnie (w przybliżeniu spoty-

Address for correspondence:

Prof. Jozef Rovenský, MD, DSc, FRCP, National Institute of Rheumatic Diseases, Nábřeží I. Krasku 4, 921 12 Piešťany, Slovak Republic, e-mail: jozef.rovensky@nurch.sk

Submitted: 3.07.2012

is caused by a lack of the enzyme phenylalanine hydroxylase, which converts phenylalanine to tyrosine or its cofactor tetrahydrobiopterin. Alkaptonuria results from deficiency of lack of another enzyme – 1,2-dioxygenase of homogentisic acid (homogentisate 1,2-dioxygenase, commonly abbreviated as HGD). This enzyme is a part of the degradation pathway of aromatic amino acids phenylalanine and tyrosine. Homogentisate excreted in the urine is then oxidized by oxygen in the air to brownish-black pigment – alkapton. Other symptoms later in life include ochronosis – pigmentation of the connective tissue (cartilage). The mechanism of ochronosis is the oxidation of homogentisate by polyphenol oxidase resulting in the production of benzoquinone acetate, which polymerizes and binds to macromolecules of the connective tissue. Exogenous ochronosis results from prolonged treatment of ulcers with carbol or by topical application of some other chemicals. Endogenous ochronosis is due to alkaptonuria.

Clinical picture

The first signs of alkaptonuria can be seen already in the newborn. Their urine darkens in the air and leaves brownish black spots on the diapers. In contact with alkaline soap spots are highlighted and cannot be washed away. Characteristic is also the dark earwax, which can be seen after birth. Dark urine and earwax remain the only clinical symptoms of alkaptonuria for many years. In the organism affected by this metabolic disorder a much more serious process takes place in the meantime. The ochronotic pigment is produced by oxidative polymerization of the homogentisic acid; it accumulates in bradytrophic tissues and stains them dark brown. In principle, it is a benign process, which goes on unnoticed for a long time.

The first signs of deposition of the ochronotic pigment can be detected accidentally during professional examination of the anterior segment of the eye. Ochronotic pigmentation of the ocular structures is present in approximately 70% of patients. In addition to the sclera, lumps of the ochronotic pigment can be found in the conjunctiva and cornea. Since similar pigmentation of the cornea is not present in any other diseases, this finding is regarded as pathognomonic for alkaptonuric ochronosis. Skinsnes [1] described a patient who underwent enucleation of one eye (the other was lost due to injury), due to a pigment stain in the sclera deemed as melanosa. After the patient's death, unrelated to the diagnosis, however, the autopsy revealed that this was an alkaptonuric ochronosis with ocular pigmentation. Pigment spots on the sclera are mostly seen. They appear usually in the third decade of life in 2/3 of patients with alkaptonuric ochronosis. In the advanced stage they can be seen with the naked eye (Fig. 1). When found, chronic poisoning with phenolic sub-

kana u 1 na 10 000 noworodków). Przyczyną fenylloketonurii jest niedobór enzymu, hydroksylazy fenylalaniny, przekształcającego fenylalaninę w tyrozynę lub w jej kofaktora – tetrahydrobiopterynę. Alkaptonuria powstaje w wyniku braku innego enzymu – 1,2-dioksygenazy kwasu homogentyzynowego (1,2-dioksygenaza homogentyzynianowa; HGD). Enzym jest częścią szlaku degradacji aminokwasów aromatycznych – fenylalaniny i tyrozyny. Wydalany z moczem homogentyzynian utlenia się w obecności tlenu w powietrzu, tworząc barwnik o odcieniu brązowawoczarnym – alkapton. Do innych, występujących w późniejszym okresie życia objawów należy ochronoza, czyli przebarwienia w obrębie tkanki łącznej (chrząstki). Mechanizm powstawania ochronozy polega na utlenieniu polifenolooksygenazy homogentyzynianowej, w wyniku czego wytwarzany jest octan benzochinonu, który polimeryzuje i wiąże się z makrocząsteczkami tkanki łącznej. Egzogenna ochronoza jest wynikiem długotrwałego leczenia owrzodzeń karbolem i niektórymi innymi związkami chemicznymi. Przyczyną endogennej ochronozy jest alkaptonuria.

Obraz kliniczny

Pierwsze objawy alkaptonurii można zaobserwować już u noworodków. Mocz noworodka ciemnieje pod wpływem powietrza, pozostawiając ciemne plamy na pieluszkach. Kontakt z mydłem o odczynie zasadowym powoduje, że plamy stają się bardziej intensywne i niemożliwe do sprania. Charakterystyczną cechą jest również ciemne zabarwienie woskowiny, objaw, który można zaobserwować po urodzeniu się dziecka. Przez wiele lat jedynymi objawami klinicznymi alkaptonurii są ciemne zabarwienie moczu i woskowiny. Stopniowo w organizmie dotkniętym tym zaburzeniem metabolicznym zachodzi proces o wiele poważniejszy. W wyniku polimeryzacji oksydacyjnej kwasu homogentyzynowego wytwarzany jest barwnik ochronotyczny, który gromadzi się w tkankach charakteryzujących się niskim metabolizmem i zabarwia je na kolor ciemnobrązowy. W zasadzie jest to proces łagodny, długo niezauważalny.

Do wykrycia pierwszych oznak odkładania się barwnika ochronotycznego może dojść przypadkowo, podczas badania przedniego odcinka oka w gabinecie lekarskim. Ochronotyczne przebarwienia struktur oka są obecne u ok. 70% pacjentów. Poza zmianami w obrębie twardówki, obecność złogów ochronotycznego barwnika stwierdza się również w spojówce i rogówce. Ponieważ podobnych przebarwień rogówki nie spotyka się w żadnym innym schorzeniu, objaw ten jest uważany za patognomoniczny dla ochronozy w przebiegu alkaptonurii. Skinsnes [1] opisał przypadek pacjenta, któremu wyłuszczonej jedyną gałkę oczną (drugą utracił w wyniku urazu) z powodu przebarwienia na twardówce, z rozpoznaniem czerniaka. Jednak po zgonie pacjenta, bez związku z rozpoznaniem, w badaniu pośmiertnym stwierdzono ochronozę w przebiegu alkaptonurii z obecnością przebarwień

stances, arsenic and lead, and Addison's disease should be excluded. The diagnosis of alkaptonuria is based on the characteristic findings in urine. Alkaptonuria patients do not seek medical help due to difficulties with vision – they are without subjective complications.

In parallel with the ocular manifestations, ochronotic changes can be found in the hearing organ. Color changes of the auricle are visible in the 10th to 15th year of life. Detailed histological examination of the temporal bone performed by Brunner [2] revealed accumulation of the ochronotic pigment in the bone and its membranous parts. The changes taking place in the ears are slow, and patients are alerted to the blue-gray color of the ear by their relatives. On the cartilage painless, hard, rough lumps can be seen, firmly connected with the basis, and shining through the delicate skin the dark-blue-violet color. The first rough ridges appear on the lower arm of the anthelix, and later throughout the anthelix, in the fossa triangularis, cavum conchae, in the cymbal and the tragus. In advanced cases sometimes auricle deformation can be found (Fig. 2). The external auditory canal is without changes, earwax is dark brown, the drum is dark, dull, often inverted, with an atypical reflex, with a bluish tint, and in most cases calcium incrustations are present. Patients may also suffer from hearing loss type hypoacusis mixta with a stronger involvement of the perceptive apparatus. Hearing organ symptoms of alkaptonuria are specific and often lead to the diagnosis of this disease.

Also typical for alkaptonuric ochronosis are changes in the skin, mainly brownish or bluish pigmentation of the skin under the arm, on the face, neck and hands, and rarely on the nails. Given their visibility they may be relevant for the early diagnosis of alkaptonuric ochronosis.

Ochronotic pigment is also deposited on the internal organs. In the cardiovascular orga-

w obrębie oczu. Najczęściej obserwuje się przebarwienia twardówki w postaci plamek. Pojawiają się one zazwyczaj w 3. dekadzie życia, u 2/3 pacjentów z ochronozą w przebiegu alkaptonurii. W zaawansowanej fazie choroby mogą być widoczne gołym okiem (ryc. 1). W przypadku ich stwierdzenia należy wykluczyć przewlekłe zatrucie związkami fenolowymi, arsenikiem i ołowiem oraz chorobę Addisona. Rozpoznanie alkaptonurii jest ustalane na podstawie charakterystycznych wyników badania moczu. Pacjenci z alkaptonurią nie szukają pomocy medycznej z powodu zaburzeń widzenia – nie występują u nich subiektywne powikłania okulistyczne.

Jednocześnie z objawami ocznymi zmiany ochronotyczne mogą występować w obrębie narządu słuchu. Zmia-

ny zabarwienia małżowiny usznej uwidaczniają się pomiędzy 10. a 15. rokiem życia. Szczegółowe badanie histologiczne kości skroniowej przeprowadzone przez Brunnera [2] ujawniło gromadzenie się barwnika ochronotycznego w kościach i w ich strukturach błoniastych. Zmiany w obrębie uszu postępują powoli, a na szaroniebieskie zabarwienie uszu zwracają uwagę bliscy pacjenta. W obrębie chrząstek można stwierdzić obecność niebolesnych, twardych, nierównych guzków o zabarwieniu granatowofioletowym, ściśle związanych z podłożem i prześwitujących przez delikatną skórę. Pierwsze chropowate grzebienie pojawiają się na dolnej odnodze grobelki, następnie w obrębie całej grobelki, w dole trójkątnym, jamie muszli, w dole łódkowatym i na skrawku ucha. W zaawansowanych przypadkach można czasem stwierdzić deformację małżowiny usznej (ryc. 2). Zewnętrzny kanał słuchowy pozostaje niezmienny, woskownina jest koloru ciemnobrązowego a błona bębenkowa ma ciemne zabarwienie, jest matowa i często wycięwana, z nietypowym refleksem, niebieskawym odcieniem, ponadto w większości przypadków występują złogi wapniowe. Pacjenci mogą również skarżyć się na utratę słuchu o charakterze mie-



Fig. 1. First pigment spots on the sclera in alkaptonuric ochronosis.

Ryc. 1. Pierwsze plamy barwnika na twardówce w artropatii ochronotycznej.



Fig. 2. Ochronotic changes on the auricle.

Ryc. 2. Zmiany ochronotyczne na małżowinie usznej.

ns it is the myocardium and blood vessels. Statistically significant myocardial disorders were not found, but earlier atherosclerotic changes in the aorta were observed. Urolithiasis was found in more than half of the patients and rarely cases of nephropathy were seen.

From a clinical point of view, the most serious process takes place in the joints and is called ochronotic arthropathy. Basically, it is a degenerative process with a known genesis and with an increased risk of disability. The basic clinical manifestation of ochronotic arthropathy from the beginning is related to the spine. The first subjective difficulties appear at the end of the third decade of age. There is a significant predominance of men relative to women: 2 : 1. Objective findings include flattening of thoracic kyphosis and lumbar lordosis, mild rigidity with a tendency to deterioration. Later, in an advanced stage, the contours of the spine worsen with irregular spinous processes and complete ankylosis of the entire lumbar and thoracic spine. The spine is rigid, irregular and upon bending forwards, the contours do not change (Fig. 3–5). The cervical spine maintains its mobility for a relatively long time despite significant changes. In an advanced stage dorsal flexing and rotational movements become limited, while the head moves forward. As a result of degenerative changes to the plates in the narrowing intervertebral space, body height decreases by up to 8 cm in 20 years.

Using X-ray of the spine, characteristic calcification of intervertebral discs can be diagnosed (Fig. 6). Osteolytic and hyperplastic changes and secondary reactive bone formation can be found on the vertebral bodies. Osteophytes are created, sometimes even massive bone bridges of the type of ankylosing hyperostosis. Calcification of some peripheral bundles of the connective rings may be similar to pseudosyn-desmotic bridges. Already in the early stages hollow for-

szego upośledzenia słuchu z przewagą udziału struktur odbierających dźwięk. Objawy alkaptonurii narządu słuchu są charakterystyczne i często przyczyniają się do ustalenia rozpoznania.

Innymi objawami charakterystycznymi dla ochronozy w przebiegu alkaptonurii są zmiany skórne, głównie brązowawe lub niebieskawe zabarwienie skóry pod pachami, na twarzy, szyi i dłoniach oraz, rzadko, przebarwienia paznokci. Są to zmiany widoczne, dlatego mogą być istotne we wczesnym rozpoznaniu ochronozy w przebiegu alkaptonurii.

Barwnik ochronotyczny odkłada się również w narządach wewnętrznych. W przypadku narządów układu krążenia takim miejscem jest mięsień sercowy oraz naczynia krwionośne. Nie stwierdzono statystycznie istotnych zaburzeń mięśnia sercowego, zaobserwowano jednak wcześniejsze występowanie zmian miażdżycowych w aorcie. U ponad połowy pacjentów wykryto kamieć moczową, rzadko stwierdzano przypadki choroby nerek.

Z klinicznego punktu widzenia, najpoważniejsze zmiany zachodzą w obrębie stawów; zjawisko nazywa się artropatią ochronotyczną. Jest to proces zwyrodnieniowy o znanej genetyce, wiążący się z podwyższonym ryzykiem utraty sprawności funkcjonalnej. Od samego początku kliniczne przejawy artropatii ochronotycznej dotyczą głównie kręgosłupa. Pierwsze subiektywne problemy ujawniają się pod koniec 3. dekady życia. Płeć ma istotne znaczenie, zmiany częściej dotyczą mężczyzn niż kobiet, w stosunku 2 : 1. Wśród nieprawidłowości obiektywnych wymienia się spłyccenie kifozy piersiowej i lordozy lędźwiowej, niewielką sztywność z tendencją do pogarszania się. Później, przy bardziej zaawansowanej chorobie, zarysy kręgosłupa ulegają dalszemu zaburzeniu, pojawiają się nieregularne wyrośla kostne oraz całkowite usztywnienie kręgosłupa lędźwiowego i piersiowego na całej długości. Kręgosłup jest



Fig. 3. The initial stage of ochronotic changes in the spine. Flattening of the physiological curvatures of the spine (thoracic kyphosis and lumbar lordosis).

Ryc. 3. Początkowy etap zmian ochronotycznych w kręgosłupie. Spłyccenie fizjologicznych krzywizn kręgosłupa (kifozy piersiowej i lordozy lędźwiowej).

mations in the plates are formed; this is called the vacuum phenomenon. In the intervertebral joints the gap is narrowed and reactive subchondral sclerosis is present.

Sometimes, calcification is found in the ligaments between the spinous processes. Occasionally, osteoporotic vertebral fractures are found. On the other hand, thickening of the bone structure is not unusual. This resembles Paget osteitis.

While the spine is affected in all patients with ochronotic arthropathy, peripheral joints are affected often, but not always. Based on the analysis of 26 patients with ochronotic arthropathy it may be noted that small joints are spared and large joints are affected in the following order: knee (64%), shoulders (42.3%) and hips (34.6%).

The finding in the knee is basically of arthrotic nature. It differs from genuine osteoarthritis by an earlier start (average of 39 years), faster progress and larger deformations. Hydrops occurred in 30.4% of our patients. Based on a series of investi-

gations Hüttl et al. [3] have found that the synovial effusion is of a non-inflammatory, irritating and degenerative nature. The effusion has a yellowish color that remains unchanged even after prolonged standing in air, suggesting a low concentration of homogentisic acid. From the nosographic point of view it is important to find histiocytes with brown-violet and blue black cytoplasmic inclusions, which can be assumed to be the phagocytosed ochronotic pigment. For the first time in the world literature the finding of histiocytes with pigment inclusions in the cytoplasm was described Hüttl et al. [3]. The X-ray image in ochronotic arthropathy shows similar changes as in osteoarthritis, and this is often asymmetric. The characteristic sign is the formation of free calcified and ossified pea sized or even larger bodies of a diverse shape. These are signs of ochronotic chondromatosis. Occasionally, narrow strips of calcified soft tissue parts of the extremities are detected,



Fig. 4. The spine in ochronotic arthropathy is rigid, irregular and the contours do not change upon bending forward.

Ryc. 4. Kręgosłup objęty artropatią ochronotyczną jest sztywny, nierówny, a jego zarysy nie zmieniają się podczas wykonywania zgięcia do przodu.

sztywny, o nieprawidłowym wyglądzie, a przy wykonywaniu skłonu do przodu jego zarysy pozostają niezmienione (ryc. 3–5). Kręgosłup szyjny zachowuje ruchomość stosunkowo długo, pomimo znacznie zmienionych zarysów. W zaawansowanej fazie choroby dochodzi do ograniczenia zakresu zginania pleców oraz ruchów rotacyjnych, natomiast głowa przesuwana się ku przodowi. W wyniku zmian zwyrodnieniowych w płytkach i zwężenia przestrzeni międzykręgowych, ubytek wzrostu pacjentów na przestrzeni 20 lat wynosi do 8 cm.

Wykonując badanie radiologiczne kręgosłupa, można rozpoznać charakterystyczne zwapnienie krążków międzykręgowych (ryc. 6). W obrębie trzonów kręgów stwierdza się zmiany osteolityczne i hiperplastyczne oraz wtórne odczynowe kościotworzenie. Powstają osteofity, niekiedy nawet masywne mosty kostne podobne do występujących w zeszywniającej hiperostozie. Zwapnienie niektórych obwodowych elementów pierścieni włóknistych może przypominać

grzebień pseudosyndesmotyczny. Ubytki w obrębie blaszek pojawiają się już na wczesnym etapie choroby (zjawisko próżni). W stawach międzykręgowych stwierdza się zwężenie szczeliny i obecność odczynowego stwardnienia warstwy podchrzęstnej.

Niekiedy stwierdza się zwapnienie więzadeł pomiędzy wyrostkami kolczystymi. Czasami występują złamania osteoporotyczne kręgów, chociaż pogrubienie struktur kostnych nie należy do rzadkości. Obraz przypomina wówczas zapalenie kości (chorobę Pageta).

Zmiany w kręgosłupie stwierdzane są u wszystkich pacjentów z artropatią ochronotyczną, natomiast do zajęcia stawów obwodowych dochodzi często, lecz nie w każdym przypadku. Na podstawie analizy 26 pacjentów z artropatią ochronotyczną można stwierdzić, że choroba oszczędza drobne stawy, a kolejność wg częstości zajęcia dużych stawów jest następująca: staw kolanowy (64%),

resembling Thibierge-Weissenbach syndrome. The main difference between genuine arthrosis and ochronosis of the knee is in a more rapid progression and in advanced findings in relation to age of the patient with ochronosis.

In the shoulder joints in the early stages of ochronosis there are painful episodes of the type of humeroscapular peri-arthropathy that are probably related to the deposition of pigment and calcium deposits in tendons in the rotator. Gradually, the mobility becomes limited due to the retraction of the joint capsule, destruction of the cartilage and the adjacent bone structures.

X-ray image of the shoulder joints shows already at an early stage signs of ossifying enthesopathy. Sit'aj [4] proved with an analysis of 42 patients with ochronosis that the calcareous deposits in the shoulder rotators are present in more than 25% of patients. In the next stage, around the 50th year of life, patients develop degenerative changes

with exostosis on the bottom of the joint fossa, and later with cystoid translucency, usures and destruction on the humerus head. This finding is completely different from genuine osteoarthritis and pathognomonic for ochronotic arthropathy of the shoulder.

The hip joints are affected only in later stages of ochronosis and approximately one third of patients. The course is faster than in coxarthrosis and results in almost complete restriction of the mobility.

The X-ray examination shows severe, in some patients destructive coxarthrosis. Červeňanský et al. [5] describe ochronotic enthesopathy in the hip area and highlight the selective deposition of ochronotic pigment in the tendons.

Coincidence of alkaptonuric ochronosis with other diseases

The metabolic disorders in ochronotic arthropathy of the spine and large joints of the limbs include osteoporosis. It is assumed that this a secondary form of osteoporosis,

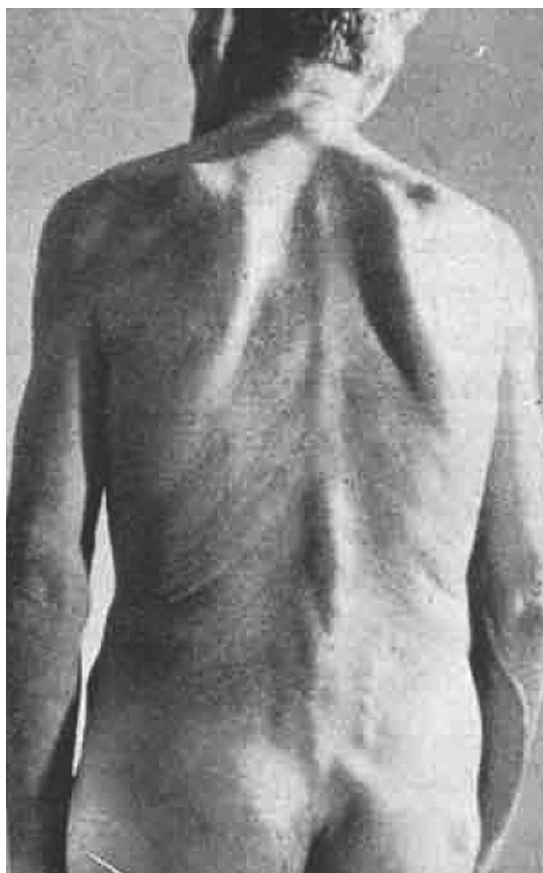


Fig. 5. Picture of the spine of a patient with an advanced stage of ochronotic arthropathy.

Ryc. 5. Obraz kręgosłupa pacjenta w zaawansowanej fazie artropatii ochronotycznej.

stawy barkowe (42,3%) oraz stawy biodrowe (34,6%) [6].

Zmiany stwierdzone w obrębie stawu kolanowego mają głównie charakter zwyrodnienia. Proces różni się od pierwotnej choroby zwyrodnieniowej stawów wcześniejszym wystąpieniem (średnio w wieku 39 lat), szybszym postępowaniem oraz większymi zniekształceniami. Wysiłek był obecny u 30,4% badanych. Na podstawie serii badań Hüttl i wsp. [3] stwierdzili, że wysiłek ma charakter niezapalny, drażniący i zwyrodnieniowy. Żółtawe zabarwienie wysięku pozostaje niezmiennym nawet przy dłuższym kontakcie z powietrzem, co sugeruje, że stężenie kwasu homogentyzynowego jest małe. Z nozograficznego punktu widzenia, istotne jest stwierdzenie obecności histiocytozów z brunatnofioletowymi lub granatowoczarowymi wtrętami cytoplazmatycznymi; zakłada się, że może to być sfagocytowany barwnik ochronotyczny. Autorami pierwszej publikacji na świecie, w której opisano histocyty zawierające wtręty barwnika w cytoplazmie, byli Hüttl

i wsp. [3]. W obrazie radiologicznym artropatii ochronotycznej stwierdza się obecność zmian podobnych do obecnych w chorobie zwyrodnieniowej stawów, często o asymetrycznej lokalizacji. Charakterystyczne jest tworzenie się wolnych, zwapniałych i skostniałych ciał o różnorodnym kształcie, wielkości groszku lub nawet większych. Są to objawy chrzęstniakowatości ochronotycznej. Niekiedy uwidaczniają się wąskie pasma zwapniałych tkanek miękkich w obrębie kończyn, przypominające zespół Thibierge-Weissenbacha. Zasadniczą różnicą pomiędzy pierwotną chorobą zwyrodnieniową a ochronozą stawu kolanowego jest szybsze tempo progresji i większe zaawansowanie zmian w stosunku do wieku u pacjentów z ochronozą.

We wczesnych fazach ochronozy zdarzają się bolesne epizody o charakterze zespołu bolesnego barku, prawdopodobnie związane z odkładaniem się barwnika i zwapnieniami w ścięgnach mięśnia wykonującego ruchy rotacji. Stopniowo dochodzi do ograniczenia zakresu ruchu, co jest spowodowane skurczeniem się torebki stawowej, zniszczeniem chrząstki i przyległych struktur kostnych.

due to immobilization of severely affected individuals. Barel et al. [6] describe an affected family with alkaptonuria, phenylketonuria and congenital cataract. Occasionally alkaptonuria occurs concurrently with psoriasis. In 1955, Urbánek et al. [7] described a unique coincidence of alkaptonuric ochronosis and Bechterev's disease (ankylosis spondylitis – AS) in a 51-year-old man. The patient came from a family in which four of five siblings had ochronotic arthropathy. Based on an analysis of clinical and X-ray findings in the spine it could be assumed that ochronotic arthropathy and Bechterev's disease interact. In our patient there were present typical ochronotic changes, especially calcifications of the intervertebral discs, less marked in comparison with other well patients with ochronosis in advanced disease stages. Maybe the premature rigidity of the spine due to Bechterev's disease prevented age-related development of ochronotic changes. On the other hand, despite standard Bechterev's disease symptoms (affected sacroiliac joints, paraspinal ligament ossification and obliteration of intervertebral joints) the patient had disproportionately low pain throughout the course of the disease. The long-term observation of a large number of patients with ochronosis revealed that relatively subtle pain is characteristic for ochronotic arthropathy [4].

Japanese authors Kihara et al. [8] described the coexistence of ochronosis and rheumatoid arthritis (RA) in 64-year-old woman. Magnetic resonance imaging of intervertebral discs found the typical changes suggestive for ochronotic arthropathy. At the same time, symptoms of rheumatoid wrist arthritis were identified with positive rheumatoid factor and nodules, which histologically were compatible with the diagnosis of RA. The authors state at the end that the pre-existing ochronotic arthropathy could have masked the manifestation of RA and made it quite difficult to diagnose.

Rovensky et al. [9] describe a patient with family history of alkaptonuria and rheumatoid arthritis who developed both diseases. The exact time of onset of the RA was difficult to ascertain. The RA seemed to be rapidly progressive because of the delayed recognition, overly cautious treatment, or additive effects of the two diseases. Physicians should keep in mind the possible coexistence of two joint diseases in patients who are not doing well.



Fig. 6. Characteristic calcifications of the intervertebral discs in ochronotic arthropathy.

Ryc. 6. Charakterystyczne zwapnienia krążków międzykręgowych w artropatii ochronotycznej.

Obraz radiologiczny stawu barkowego ujawnia obecność kostnienia przyczepów ścięgniętych już we wczesnym stadium choroby. Siťaj [4], na podstawie analizy ochronozy u 42 pacjentów, udowodnił że złogi wapnia w mięśniach rotujących bark występują u ponad 25% pacjentów. W następnym etapie, ok. 50. roku życia, u pacjentów rozwijają się zmiany zwyrodnieniowe z obecnością wyrosła kostnych na dnie panewki stawu, a następnie torbielowych przejaśnień, ubytków i zmiany destrukcyjne w obrębie głowy kości ramiennej. Obraz różni się zasadniczo od pierwotnej choroby zwyrodnieniowej stawów i jest patognomoniczny dla artropatii ochronotycznej stawu barkowego.

Zmiany w obrębie stawów biodrowych pojawiają się jedynie w późniejszych etapach ochronozy, u ok. 1/3 pacjentów. Zmiany postępują szybciej niż przy zwyrodnieniu stawu biodrowego i prowadzą do niemal całkowitego ograniczenia ruchomości.

Badanie radiologiczne ujawnia ciężką, u niektórych pacjentów destrukcyjną, postać zwyrodnienia stawu biodrowego. Červeňanský i wsp. [5] opisują zmiany ochronotyczne przyczepów ścięgniętych stawu biodrowego i podkreślają zjawisko wybiórczego odkładania się barwnika ochronotycznego w ścięgnach.

Współwystępowanie ochronozy w przebiegu alkaptonurii i innych schorzeń

Wśród zaburzeń metabolicznych spotykanych w artropatii ochronotycznej kręgosłupa i dużych stawów kończyn można wymienić osteoporozę. Zakłada się, że jest to postać wtórna osteoporozy, wywołana unieruchomieniem ciężko chorych pacjentów. Barel i wsp. [6] opisują rodzinę, w której występowała alkaptonuria, fenylketonuria oraz zaćma wrodzona. Niekiedy alkaptonuria występuje równocześnie z tuszczycą. W 1955 r. Urbánek i wsp. [7] opisali rzadki przypadek równoczesnego występowania ochronozy w przebiegu alkaptonurii i choroby Bechterewa (*ankylosis spondylitis* – AS) u 51-letniego mężczyzny. Pacjent pochodził z rodziny, w której na artropatię ochronotyczną chorowało czworo z pięciorga rodzeństwa. Na podstawie analizy danych klinicznych i wyników badań radiologicznych kręgosłupa można było założyć, że pomiędzy artropatią ochronotyczną i chorobą Bechterewa zachodzi interakcja. U pacjenta występowały typowe zmiany ochronotyczne: zwapnienia w obrębie krążków międzykręgowych, mniej zaznaczone w porównaniu ze zwapnieniami u innych pacjentów z ochronozą w bardziej zaawansowanych

Diagnosis

Diagnosis of alkaptonuria is based on the proof of homogentisic acid in urine. It does not occur in a healthy person. Laboratory evidence of homogentisic acid is based on its reducing properties. In praxis testing Fehling's solution, which is used in diabetes, was proved valuable. While diabetic urine with Fehling's solution brings brick-red clot, alkaptonuric urine changes the color after the addition of Fehling's solution to grey-black.

For screening alkalization of the urine with 10% NaOH can be used. After instillation of NaOH to the tube with the urine a dark ring is created and then the entire sample of urine darkens.

Earlier quantitative methods for determining homogentisic acid in the urine used the ability of the acid to reduce silver, phosphomolybdic acid or iodine. The drawback of these methods was the fact that they may also determine other reducing compounds present in the urine. This bias appeared in lower concentration of homogentisic acid in the urine of patients with alkaptonuria. A marked improvement was achieved by the extraction of homogentisic acid into ether and subsequent iodometric determination. In 1961, Seegmiller et al. [10] developed a spectrophotometric enzymatic determination of homogentisic acid in plasma and urine using purified homogentisic acid oxygenase, which enabled the authors to specifically determine 1 µg of the acid. The oxidatively produced maleylacetic acid is determined spectrophotometrically at a wavelength of 330 nm. An electrophoretic method of determining homogentisic acid was established by Trnavská [11]. At present, the quantitative determination of homogentisic acid in urine is based on liquid chromatography and capillary electrophoresis.

The diagnosis of ochronosis is based on finding pigment spots on ocular structures, on the blue-gray discoloration of the auricles and skin in the armpit and on the X-ray findings on the calcified intervertebral discs. In the advanced stage of the disease irregularly protruding spinous processes of the thoracic and lumbar spine are typical for ochronotic arthropathy and specific is the finding of pigmented inclusions in the cells of the synovial effusion.

Differential diagnosis

The fresh urine of a patient with alkaptonuria has a normal pale yellow color and after prolonged standing in air or in contact with alkali (soaps, etc.) darkens to dark gray to black. This sign of alkaptonuria is specific and it will almost always distinguish it from some other diseases associated with changes of urine color. For example, the urine in the hereditary disease congenital erythropoietic porphyria (m. Günther), which also begins shortly after birth, has a very typical red color. Similarly, in haematuria or haemoglobinuria urine has a pinkish red color. The analysis of the urinary sediment has decisive importance for the diagnosis.

fazach choroby. Być może przedwczesna sztywność kręgosłupa w przebiegu choroby Bechterewa zapobiegła rozwojowi związanych z wiekiem zmian ochronotycznych. Pomimo typowych objawów choroby Bechterewa (zajęcie stawów krzyżowo-biodrowych, kostnienie więzadeł okołokręgosłupowych oraz skostnienie stawów międzykręgowych) przez cały czas trwania choroby dolegliwości bólowe utrzymywały się na nieproporcjonalnie niskim poziomie. Długoterminowa obserwacja dużej grupy pacjentów z ochronozą ujawniła, że stosunkowo łagodne dolegliwości bólowe są typowe dla artropatii ochronotycznej [4].

Kihara i wsp. [8] opisali przypadek współwystępowania ochronozy i reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) u 64-letniej kobiety. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego krążków międzykręgowych ujawniło zmiany typowe dla artropatii ochronotycznej. Stwierdzono objawy wskazujące na proces reumatoidalny toczący się w obrębie nadgarstków z dodatnim wynikiem oznaczenia czynnika reumatoidalnego oraz guzkami histologicznie zgodnymi z rozpoznaniem RZS. Autorzy stwierdzili, że wcześniejsza artropatia ochronotyczna mogła maskować objawy RZS i stanowiła trudności w ustaleniu rozpoznania.

Rovenský i wsp. [9] opisują pacjenta z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku alkaptonurii i RZS, u którego rozwinęły się obie choroby. Trudno było ustalić dokładny czas wystąpienia RZS. Wydawało się, że postęp RZS był bardzo szybki z powodu opóźnionego rozpoznania, nadmiernie zachowawczego leczenia lub sumujących się skutków obu schorzeń. Lekarze powinni pamiętać o możliwości współwystępowania dwóch schorzeń stawów u pacjentów, których stan jest niezadowolający.

Rozpoznanie

Rozpoznanie alkaptonurii opiera się na wykazaniu obecności kwasu homogentyzynowego w moczu. Związek nie występuje u ludzi zdrowych. Laboratoryjne dowody na obecność kwasu homogentyzynowego opierają się na jego właściwościach redukujących. Test z użyciem roztworu Fehlinga, stosowany w cukrzycy, ma udowodnioną wartość. Dodanie roztworu Fehlinga do moczu osoby z cukrzycą powoduje wytrącenie ceglastoczerwonego osadu, natomiast dodanie roztworu do moczu pacjenta z alkaptonurią wywołuje zmianę zabarwienia próbki na szaroczną.

Do celów przesiewowych można wykorzystać alkalizację moczu 10-procentowym roztworem NaOH. Po umieszczeniu NaOH w próbówce z moczem pojawia się ciemny pierścień, a następnie ciemnieje cała próbka moczu.

Wcześniej stosowane metody ilościowe oznaczania kwasu homogentyzynowego w moczu opierały się na jego właściwościach redukcyjnych wobec srebra, kwasu fosfomolibdenowego czy jodyny. Niedogodnością tych metod było, że odczynniki mogły również reagować z innymi związkami redukującymi obecnymi w moczu. Zjawisko zachodziło w obecności mniejszych stężeń kwasu homogentyzynowego

In bilirubinuria the urine has a reddish-brown color (like black beer) and in melanuria a dark brown color. Urine is always already colored when it is fresh, with the exception of alkaptonuria, when the urine darkens in the air after hours or immediately after the addition of alkali.

Ochronosis may be endogenous (on the basis of alkaptonuria) or exogenous, caused by contact with certain chemicals. Several authors have described yellowish pigmentation of the skin and cartilage caused by carbolic acid (phenol), which was previously used to treat leg ulcers and in other cases. This exogenous "carboloronosis" was not associated with spondylosis and arthropathy. More recently, exogenous ochronosis in the skin and sclera was described, associated with myxedema caused by long-term use of resorcinol. Anderson [12] described the pigmentation of the eye conjunctiva and cornea due to working in the production of hydroquinone. The sclera was dark and spots on the cornea caused blindness. Sugar and Waddi [13] found pigmentation of the sclera and cartilage similar to ochronosis after long-term use of quinacrine. Skinsnes [1] describes a case of incorrect melanoma diagnosis in a patient with ochronosis, which led to a tragic solution – enucleation of the single eye of the patient (described above).

To differentiate ochronotic changes in the spine from other spondylopathies is crucial to find calcified intervertebral discs, which are pathognomonic for alkaptonuric ochronosis. Spondylopathies in chondrocalcinosis could cause certain problems in differential diagnosis, but this disease is characterized by a painful process with episodes of attacks of an inflammatory nature and by calcifications of small joints, especially at the wrists, and the spondylopathy has an easier course with no tendency to ankylosis. In rare cases, a distinction from calcified discs in hemochromatosis can be considered. When in doubt, analysis of the urine for the presence of homogentisic acid is decisive, as well as comprehensive view of the patient and evaluation of eye, ear and skin. Alkaptonuric ochronosis has a characteristic polytopic symptomatology that usually does not cause greater differential difficulties. Rather, it is necessary to exclude other diseases that may require more urgent intervention before the full clinical picture develops.

Therapy

As yet no causal treatment is available for alkaptonuria; therapeutic interventions essentially go in three directions:

- reduction of the excretion of homogentisic acid into the urine,
- restriction of the onset of ochronosis,
- therapeutic and preventive interventions to influence ochronotic arthropathy.

w próbkach moczu pobranych u pacjentów z alkaptonurią. Znaczącą poprawę dokładności wyników uzyskano, stosując ekstrakcję kwasu homogentyzynowego do eteru, a następnie wykonując oznaczenie jodometryczne. W 1961 r. Seegmiller i wsp. [10] opracowali metodę spektrofotometrycznego enzymatycznego oznaczania kwasu homogentyzynowego w osoczu i w moczu, używając oczyszczonej oksygenazy kwasu homogentyzynowego, co umożliwiło autorom przeprowadzenie dokładnego oznaczenia 1 µg kwasu. Uzyskany w wyniku reakcji utlenienia kwas maleiloctowy oznaczano spektrofotometrycznie przy długości fali 330 nm. Elektroforetyczną metodę oznaczania kwasu homogentyzynowego opracowała Trnavská [11]. Obecnie oznaczenia ilościowe kwasu homogentyzynowego w moczu opierają się na metodach chromatografii cieczowej oraz elektroforezy kapilarnej.

Rozpoznanie ochronozy opiera się na stwierdzeniu plamek barwnika w strukturach oczu, szaroniebieskich przebarwień w obrębie małżowiny usznej i skóry pod pachą oraz zwapniałych krążków międzykręgowych w badaniu radiologicznym. W zaawansowanej fazie choroby nieregularnie wystające wyrośla kostne w obrębie kręgosłupa piersiowego i lędźwiowego są typowe dla artropatii ochronotycznej, a stwierdzenie złogów barwnika w komórkach wysięku maziówkowego jest objawem swoistym choroby.

Rozpoznanie różnicowe

Świeży mocz pacjenta chorego na alkaptonurię ma barwę jasnożółtą, po dłuższym pozostawieniu na powietrzu lub w kontakcie z substancjami o odczynie zasadowym (mydła itp.) ciemnieje do barwy ciemnoszarej lub czarnej. Ten objaw alkaptonurii jest charakterystyczny i niemal zawsze odróżnia ją od innych schorzeń, w których dochodzi do zmiany koloru moczu. Na przykład w dziedzicznej chorobie wrodzonej – porfirii erythropoetycznej (choroba Günthera), która również objawia się wkrótce po narodzeniu, mocz ma charakterystyczny czerwony kolor. W przypadku krwiomoczu lub hemoglobinurii mocz ma różowoczerwony kolor. Decydujące znaczenie dla ustalenia rozpoznania ma analiza osadu moczu. W bilirubinemii mocz ma barwę czerwonawobrązową (jak ciemne piwo), a w melanurii ciemnobrązowy. Świeży mocz zachowuje swoją barwę, wyjątkiem jest mocz chorych na alkaptonurię, którego barwa ciemnieje pod wpływem kilkugodzinnego kontaktu z powietrzem lub natychmiast po dodaniu związku o odczynie zasadowym.

Ochronozą może być endogenna (w przebiegu alkaptonurii) lub egzogenna, wywołana kontaktem z określonymi związkami chemicznymi. Wielu autorów opisało żółtawe zabarwienie skóry i chrząstek spowodowane kwasem karbolowym (fenolem), stosowanym w przeszłości do leczenia owrzodzeń podudzi oraz w innych przypadkach. Nie

To reduce the formation of homogentisic acid and its excretion into urine in recent decades various dietary interventions have been tried, vitamins, hormones and other substances with uncertain and in some cases only a transient effect.

When it comes to limiting the production of the ochronotic pigment and reducing the risk of ochronosis with its disastrous consequences especially for the musculoskeletal system, a positive effect is attributed to vitamin C [14, 15]. Some studies, however, did not confirm the positive effect of vitamin C and there is a lack of long-term controlled clinical studies targeting this problem [16]. Progress in therapy leads to a direct pharmacological reduction of homogentisic acid. Theoretically it would be possible using nitisinone, a triketone herbicide that quickly and reversibly binds 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase, which catalyzes the formation of homogentisic acid from 4-hydroxyphenylpyruvate. This treatment has, however, important adverse effects such as increased plasma concentrations of tyrosine and subsequent irritation of the cornea [17]. Application of nitisinone in alkaptonuria is so far experimental.

Alkaptonuria as a congenital metabolic disease is now well defined. Gene therapy is progressing from the phase of model experiments to the phase of clinical application in humans and one can hope that prospectively it will be introduced to the therapy of alkaptonuria. The solution would be the replacement of the missing homogentisate dioxygenase, but the application of recombinant homogentisate dioxygenase requires more careful studies of the distribution of isomerase and other enzymes following in the metabolic pathway.

Therapeutic and preventive interventions aimed at influencing ochronotic arthropathy are essentially identical to those used in the treatment of degenerative disease of the spine and limb joints. These include non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), physical therapy, rehabilitation with balneotherapy, prevention of the creation of deformities, and rheumosurgical interventions if needed. Very important is the follow-up of all newborn children diagnosed with alkaptonuria, their constant monitoring, diet and life style guidance, proper selection of sports and especially a suitable profession.

In this regard, particular important was the research and praxis of the workgroup of Prof. Sršeň at the Medical Faculty of Comenius University in Martin. In children with alkaptonuria mild restriction of daily intake of proteins rich in phenylalanine and tyrosine, as well as the application of ascorbic acid supplemented with vitamins E, A and selenium is recommended. In addition, the recommendations include a daily regimen saving the sites predicted to be affected – large joints and the spine – with corresponding selection and implementation of an appropriate profession.

stwierdzono związku pomiędzy tą egzogenną „karbоло-chronozą” i spondylozą czy artropatią. Niedawno opisano egzogenną ochronozę skóry i twardówki współistniejącą z obrzękiem śluzowatym wywołanym długotrwałym stosowaniem rezorcynolu. Anderson [12] opisał pigmentację spojówki oka i rogówki, której przyczyną była praca przy produkcji hydrochinonu. Twardówka miała ciemną barwę, a plamy na rogówce wywołały ślepotę. Sugar i Waddi [13] zaobserwowali przebarwienia twardówki i chrząstki przypominające ochronozę po przewlekłym stosowaniu atebryny. Skinsnes [1] opisał przypadek błędnego rozpoznania czerniaka u pacjenta z ochronozą, które doprowadziło do tragicznego rozwiązania – enukleacji jedynej gałki ocznej pacjenta (opisano powyżej).

Kluczowe dla rozróżnienia ochronotycznych zmian w kręgosłupie od innych chorób kręgow jest uwidocznienie zwapnień w obrębie krążków międzykręgowych, patognomicznych dla ochronozy w przebiegu alkaptonurii. Choroby kręgow przebiegające z wapnieniem chrząstek mogą sprawiać pewne trudności w różnicowaniu, jednak cechą charakterystyczną choroby jest jej bolesny przebieg z epizodami zaostrzeń procesu zapalnego, zwapnieniami drobnych stawów, szczególnie w obrębie nadgarstków, a przebieg zmian w kręgach jest łagodniejszy, bez tendencji do pojawiania się sztywności stawów. W rzadkich przypadkach w procesie różnicowania należy uwzględnić zwapnienie krążków w przebiegu hemochromatozy. W wątpliwych przypadkach decydujące znaczenie ma wynik badania moczu na obecność kwasu homogentyzynowego oraz kompleksowe badanie przedmiotowe pacjenta, uwzględniające ocenę stanu oczu, uszu i skóry. Ochronozą w przebiegu alkaptonurii ma charakterystyczną wielowymiarową symptomatologię, jej różnicowanie zazwyczaj nie stwarza większych problemów. Należy raczej wykluczyć inne schorzenia, które mogą wymagać pilniejszej interwencji, zanim rozwinię się pełny obraz kliniczny choroby.

Leczenie

Nie ustalono jeszcze leczenia przyczynowego alkaptonurii; interwencje lecznicze są ukierunkowane głównie na:

- zmniejszenie wydalania kwasu homogentyzynowego w moczu,
- ograniczenie występowania ochronozy,
- terapeutyczne i profilaktyczne interwencje związane z obecnością artropatii ochronotycznej.

W ostatnich dekadach próbowano zmniejszyć wytwarzanie kwasu homogentyzynowego i jego wydalanie z moczem przez zmianę diety, podawanie witamin, hormonów oraz innych substancji o nie do końca poznanym, a niekiedy jedynie przejściowym oddziaływaniu.

Somatic gene therapy is moving out of the phase of experimental models to the stage of clinical application in humans and one can only hope that in the future the therapy will be introduced into the treatment of alkaptonuria.

The authors declare no conflict of interest.

Písmiennictwo

References

1. Skinsnes OK. Generalized ochronosis: Report of an instance in which it was misdiagnosed as melanosarcoma, with resultant enucleation of an eye. *Arch Path* 1948; 45: 552-558.
2. Brunner H. Über die Veränderungen des Schläfenbeines bei der Ochronose. *Uschr Ohrenheilk* 1929; 63: 997-1007.
3. Hüttl S, Markovič O, Siťaj Š. Gelenkerguss bei der ochronotischen Arthropathie. *Z Rheumaforsch* 1966; 25: 69-181.
4. Siťaj Š, Červeňanský J, Urbánek T. Alkaptonuria and ochronosis (in Slovak). Bratislava, SAV, 1956; 156.
5. Červeňanský J, Siťaj Š, Urbánek T. Alkaptonuria and ochronosis. *J Bone Joint Surg* 1959; 41: 1169-1182.
6. Barel J, Bamatter F, Courvoisier B, et al. Troubles familiaux du métabolisme des acides aminés (alcaptonurie, oligophrénie phénylpyruvique, cataracte congénitale dans une même famille). *Schweiz Med Wochenschr* 1960; 90: 863-875.
7. Urbánek T, Siťaj Š. Occurrence of alkaptonuria, ochronotic arthropathy and ankylosing spondylitis. *Fysiatr Věs* (in Slovak) 1955; 33: 85-91.
8. Kihara T, Yasuda M, Watanabe H, et al. Coexistence of ochronosis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 135-138.
9. Rovenský J, Letková A, Schumacher HR, et al. Coexistence of ochronosis and rheumatoid arthritis: a cause of delay in diagnosis and treatment. *J Clin Rheumatol* 2000; 6: 214-217.
10. Seegmiller JE, Zannoni VG, Laster L, et al. An enzymatic spectrophotometric method for the determination of homogentisic acid in plasma and urine. *J Biol Chem* 1961; 236: 774-777.
11. Trnavská Z. Amino-acids in alkaptonuria. In: *Congressus rheumatologicus checoslovacus in Thermis Piešťany 1960*. Lenoč F, et al. (eds). SzdN, Praha 1962; 99-104.
12. Anderson B. Corneal and conjunctival pigmentation among workers engaged in manufacture of hydroquinone. *Arch Ophthal* 1947; 38: 812.
13. Sugar HS, Wandell WW. Ochronosis line pigmentation associated with the use of atabrine. *Illinois Med J* 1946; 89: 234-242.
14. Morava E, Kosztolanyi G, Engelke UF, et al. Reversal of clinical symptoms and radiographic abnormalities with protein restriction and ascorbic acid in alkaptonuria. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 108-111.

Korzystne oddziaływanie ograniczające wytwarzanie barwnika ochronotycznego oraz obniżające ryzyko wystąpienia ochronozy ze wszystkimi jej katastrofalnymi skutkami, szczególnie w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego, można przypisać stosowaniu witaminy C [14, 15]. Jednak wyniki wielu badań nie potwierdzają korzystnego działania witaminy C, nie ma też długoterminowych kontrolowanych badań klinicznych poświęconych temu zagadnieniu [16]. Postępy w leczeniu prowadzą do bezpośredniego farmakologicznego zmniejszenia ilości kwasu homogentyzynowego. Teoretycznie można to osiągnąć, stosując nityzynon, herbicyd trójketonowy wiążący się odwracalnie i szybko z dioksygenazą 4-hydroksyfenylopirogrońianową katalizującą reakcję syntezy kwasu homogentyzynowego z 4-hydroksyfenylopirogrońianu. Leczenie to wiąże się jednak z istotnymi działaniami niepożądanymi: zwiększeniem stężenia tyrozyny w osoczu oraz wynikającym z tego podrażnieniem rogówki [17]. Podawanie nityzynonu w alkaptonurii ma na razie status terapii eksperymentalnej.

Alkaptonuria jako wrodzona choroba metaboliczna została już dokładnie opisana. Terapia genowa awansowała już z fazy modeli doświadczalnych do fazy zastosowania klinicznego u ludzi i można jedynie żywić nadzieję, że w przyszłości znajdzie zastosowanie w leczeniu alkaptonurii. Rozwiązaniem byłoby uzupełnienie braku dioksygenazy homogentyzynianowej, jednakże stosowanie rekombinowanej dioksygenazy homogentyzynianowej wymaga przeprowadzenia większej liczby dokładnych badań nad rozmieszczeniem izomerazy oraz enzymów obecnych na kolejnych etapach ścieżki metabolicznej.

Działania terapeutyczne i profilaktyczne, których celem jest artropatia ochronotyczna, są bardzo podobne do stosowanych w leczeniu zwyrodnieniowych chorób stawów kręgosłupa i kończyn. Należą do nich: podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych NLPZ, fizykoterapia, rehabilitacja z balneoterapią, zapobieganie powstawaniu zniekształceń oraz, o ile zachodzi taka potrzeba, zabiegi reumatologiczno-chirurgiczne. Ważnymi kwestiami są: obserwacja wszystkich nowo narodzonych dzieci z rozpoznaną alkaptonurią, ich stałe monitorowanie, doradztwo dietetyczne oraz poradnictwo dotyczące stylu życia, właściwy dobór uprawianych sportów, oraz wybór odpowiedniego zawodu.

Szczególne znaczenie przypisuje się badaniom naukowym i praktycznym grupy roboczej prof. Sršeňa z Wydziału Medycznego *Comenius University* w Martin. U dzieci z alkaptonurią zaleca się niewielkie ograniczenie dziennego przyjmowania białek bogatych w fenyloalaninę i tyrozynę, a podawanie preparatów kwasu askorbinowego uzupełnionych witaminami E i A oraz selenem. Zaleca się schemat postępowania w życiu codziennym mający na celu oszczędzanie stawów, które mogą w przyszłości zostać objęte procesem chorobowym – dużych stawów i kręgosłupa, w połączeniu z właściwym wyborem i wykonywaniem zawodu.

15. Turgay E, Canat D, Gurel MS, et al. Endogenous ochronosis. Clin Exp Dermatol 2009; 34: 865-868.
16. Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, et al. Natural history of alkaptonuria. N Engl J Med 2002; 26: 2111-2121.
17. Suwannarat P, O'Brien K, Perry MB, et al. Use of nitisinone in patients with alkaptonuria. Metabolism 2005; 54: 719-728.

Somatyczna terapia genowa przechodzi obecnie z fazy modeli eksperymentalnych do etapu stosowania u ludzi w warunkach klinicznych i można mieć nadzieję, że w najbliższej przyszłości znajdzie ona zastosowanie w leczeniu alkaptonurii.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.