



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



RELATO DE CASO

Alcaptonúria com envolvimento otológico assimétrico: relato de caso[☆]

Ebru Ozer Ozturk ^{a,*}, Mehmet Aslan ^a, Mucahit Marsak ^{a,b} e Suat Sezer ^b

^a Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Malatya, Turquia

^b Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Malatya, Turquia

Recebido em 14 de janeiro de 2021; aceito em 19 de março de 2021

Introdução

Alcaptonúria é uma doença autossômica recessiva rara, causada por mutações no gene homogentisado 1,2-dioxigenase no cromossomo 3q13.¹ Esse distúrbio metabólico resulta da deficiência do ácido homogentísico (*homogentisic acid* – HGA) oxidase, que é responsável pela degradação do HGA, um produto intermediário na via de degradação da tirosina.² O consequente aumento dos níveis de HGA causa polimerização e acúmulo de um pigmento semelhante à melanina que é seletivamente depositado nos tecidos conjuntivos.³ Esse pigmento tem alta afinidade pela pele, osso e superfícies mucosas, cartilagens hialinas, discos intervertebrais, pele, esclera e concha e hélice da orelha.^{4,5} O envolvimento otológico foi previamente descrito por um estudo e um número limitado de relatos de casos.^{5,6}

Relatamos os achados sistêmicos, otoscópicos e audiológicos de uma paciente com alcaptonúria. Curiosamente, o

exame otoscópico revelou envolvimento simétrico da aurícula e envolvimento unilateral da membrana timpânica.

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 62 anos, admitida no ambulatório de dermatologia por descoloração da orelha havia dois anos. A paciente foi encaminhada para a otorrinolaringologia para averiguação da descoloração da aurícula. A paciente não tinha história de cirurgia otológica, infecção, trauma, otorreia ou perfuração de membrana timpânica. Ao ser perguntada, a paciente relatou rigidez matinal e dor lombar por muitos anos. A paciente foi diagnosticada com espondilite anquilosante em 2012.

Ao exame físico, pigmentação preto-esverdeada foi observada na crura da anti-hélice e na concha auricular bilateralmente (fig. 1). O exame otoscópico revelou pigmentação preto-esverdeada na membrana timpânica direita, enquanto a membrana timpânica esquerda estava com aspecto normal (fig. 2). Perda auditiva de frequências altas foi detectada ao exame audiométrico. O exame timpanométrico revelou timpanogramas tipo Ad bilateralmente e ausência de reflexos acústicos. A tomografia computadorizada de ossos temporais não revelou alterações.

A urina tinha uma aparência escura típica após alcalinização com KOH (fig. 3). Os resultados laboratoriais relevantes incluíram uma análise de ácidos orgânicos na urina com excreção de HGA consideravelmente elevada (670 mmol/mol creatinina). A triagem

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.03.008>

[☆] Como citar este artigo: Ozer Ozturk E, Aslan M, Marsak M, Sezer S. Alcaptonuria with asymmetric otologic involvement: a case report. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88:S163–S165.

* Autor para correspondência.

E-mail: drozerebru@gmail.com (E. Ozer Ozturk).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.



Figura 1 Pigmentação preto-esverdeada bilateral da aurícula.

genética revelou mutações heterozigóticas combinadas c.175delA/p.Ser59AlafsTer52 e c.674G > A/p.Arg225His nos axiomas do gene homotenisado 1,2-dioxigenase. Os testes de função renal e hepática, eletrocardiograma e ecocardiograma estavam dentro dos limites da normalidade. Como resultado dos exames e testes relevantes, a paciente foi diagnosticada como portadora de alcaptonúria.

Discussão

A alcaptonúria tem três características distintas, que são: acidúria homotenisica, osteoartropatia oconótica e oconose.³ Cada característica se apresenta em um estágio diferente da vida. A acidúria homotenisica está presente ao nascimento e pode levar ao diagnóstico precoce pelo

escurecimento da urina na infância.³ A oconose, que ocorre secundária à polimerização do HGA, surge entre a terceira e a quinta década de vida, com deposição de pigmentos semelhantes à melanina nas orelhas e olhos.¹ A osteoartropatia oconótica surge por volta da quarta década de vida e afeta principalmente as grandes articulações que suportam peso, como os joelhos, leva a alterações semelhantes à osteoartrite na radiografia.⁷ As vértebras também são frequentemente afetadas, com formação de osteófitos e enrijecimento das articulações intervertebrais.³ Além disso, os pacientes afetados apresentam um risco aumentado de fraturas ósseas, nefrolitíase, cálculos na próstata e doença cardíaca valvar.⁸

A maioria dos pacientes é assintomática até a terceira ou quarta década de vida quando o aparecimento de oconose causa sintomas.⁸ Steven et al. avaliaram 20 pacientes com alcaptonúria e relataram que a idade média no momento do diagnóstico era de 24 anos (variação 0–65).⁶ Em nosso caso, como os sintomas ocorreram tardiamente, a alcaptonúria foi diagnosticada na sexta década de vida. A paciente encaminhada ao ambulatório de dermatologia por descoloração preto-esverdeada na orelha não tinha diagnóstico de alcaptonúria, o diagnóstico foi feito após os respectivos exames. Nossa paciente apresentou rigidez matinal e dor lombar por vários anos e foi diagnosticada com espondilite anquilosante havia oito anos. Esses sintomas podem ser decorrentes de osteoartropatia oconótica secundária.

Steven et al. relataram achados otorrinolaringológicos em pacientes com alcaptonúria.⁶ Eles observaram sinais ou sintomas otorrinolaringológicos em 18 dos 20 pacientes (90%). Os sinais ou sintomas otológicos observados neste

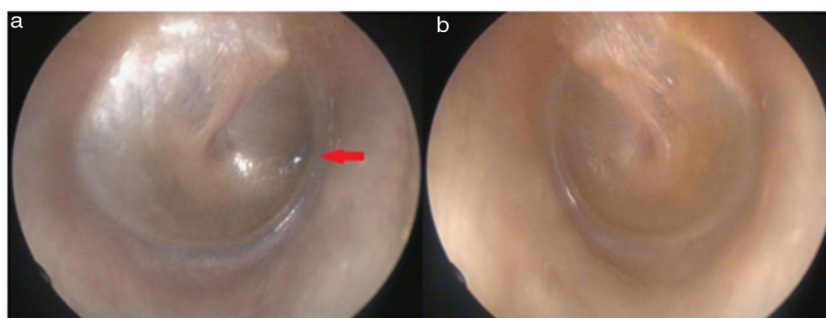


Figura 2 Envolvimento unilateral da membrana timpânica, pigmentação preto-esverdeada na membrana timpânica direita.

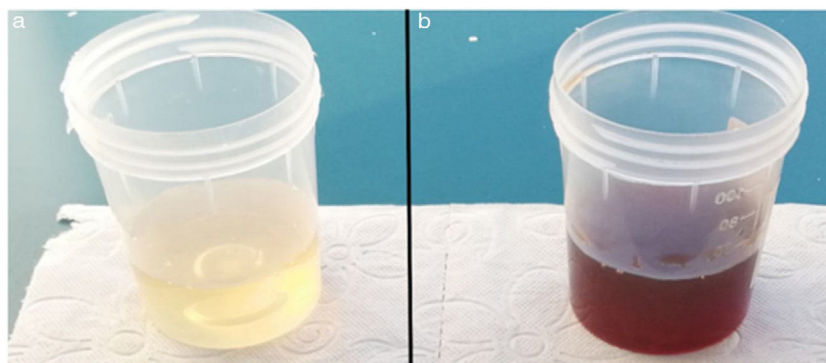


Figura 3 A urina de cor normal da paciente ficou escura após a alcalinização com KOH.

estudo foram: descoloração do pavilhão auricular (60%), descoloração do cerúmen (65%), descoloração da membrana timpânica (10%), descoloração da orelha média (5%), otalgia (15%), zumbido (30%) e perda auditiva em frequências altas (50%).⁶ Nosso relato revela pigmentação preto-esverdeada na membrana timpânica direita e nas hélices de ambas as orelhas, além de acometimento lombar previamente diagnosticado. Nosso caso também apresentava perda auditiva mista em frequências altas. A parte condutiva dessa perda auditiva pode ter se desenvolvido como resultado da deposição progressiva de pigmento ocrônico e consequente alteração da elasticidade da membrana timpânica ou como resultado de comprometimento ocrônico da mobilidade da articulação ossicular.

Devido à excreção renal de HGA, altos níveis urinários de HGA são diagnósticos de alcaptonúria.⁸ Além disso, a detecção de defeito ocorrido no gene que codifica a enzima homogentisato 1.2 dioxigenase localizado no cromossomo 3q contribui para o diagnóstico de alcaptonúria. Pigmentação de aurícula da orelha, membrana timpânica e esclera e/ou alteração da cor da urina e artropatias são manifestações clínicas típicas e podem auxiliar no diagnóstico.

Diferentes modalidades terapêuticas têm sido aplicadas no tratamento da alcaptonúria, como ácido ascórbico, nitisinona e dieta hipoproteica.⁹ A nitisinona tem o potencial de modificar a doença ao reduzir a acidúria homogentísica.⁶ Portanto, é essencial detectar a alcaptonúria precocemente para que o tratamento seja oferecido aos pacientes.

Conclusão

Apesar de sua raridade, pacientes com alcaptonúria podem procurar o otorrinolaringologista. O otorrinolaringologista deve estar ciente dos achados otorrinolaringológicos de alcaptonúria, pois o diagnóstico precoce bem-sucedido e o encaminhamento a um especialista relevante são cruciais para que o tratamento modificador da doença, como a nitisinona, possa ser administrado.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimento

Ao pesquisador İbrahim Tekedereli, professor médico, por suas valiosas contribuições (triagem genética da paciente) neste relato de caso.

Referências

1. Pollak MR, Chou YH, Cerda JJ, Steinmann B, La Du BN, Seidman JG, et al. Homozygosity mapping of the gene for alkaptonuria to chromosome 3q2. *Nat Genet.* 1993;5:201–4.
2. Fernandez-Canon JM, Granadino B, Beltran-Valero de Bernabe D, Renedo M, Fernandez-Ruiz E, Penalva MA, et al. The molecular basis of alkaptonuria. *Nat Genet.* 1996;14:19–24.
3. Muttardi K, Rubin A, Brown VL. A Patient with blue ears. *JAMA Dermatol.* 2016;152:465–6.
4. Hamdi N, Cooke TD, Hassan B. Ochronotic arthropathy: case report and review of the literature. *Int Orthop.* 1999;23:122–5.
5. Sagit M, Uludag M, San I. An unusual dark pigmentation on the tympanic membrane. *J Laryngol Otol.* 2011;125:1059–61.
6. Steven RA, Kinshuck AJ, McCormick MS, Ranganath LR. ENT manifestations of alkaptonuria: report on a case series. *J Laryngol Otol.* 2015;129:1004–8.
7. Kara A, Celik H, Seker A, Sezer HB, Kilinc E, Uzun M. Ochronosis diagnosed after knee arthroscopy. *Int J Surg Case Rep.* 2014;5:497–9.
8. Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, Bernardini I, Murphey MD, Fitzpatrick DL, et al. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med.* 2002;347:2111–21.
9. Cetinus E, Cever I, Kural C, Erturk H, Akyildiz M. Ochronotic arthritis: case reports and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2005;25:465–8.