



Carta científica

Alcaptonuria: respuesta a dosis bajas de nitisinone en 2 pacientes con una mutación nueva



Alkaptonuria: Response to low-dose nitisinone in two patients with a new mutation

Sr. Editor:

La alcaptonuria es un trastorno ultra raro del metabolismo de los aminoácidos (OMIM n.º 203500), de herencia autosómica recesiva y frecuencia poblacional entre 1/250.000 y 1/1.000.000. Se debe a mutaciones de la homogentisato dioxigenasa (HGD) que conducen a la acumulación de ácido homogentísico (AHG), con coloración oscura de las escleras y la orina y degeneración del cartílago articular, los discos intervertebrales y las válvulas cardíacas.

El tratamiento se ha basado en la restricción de proteínas para disminuir la cantidad de aminoácidos que pueden metabolizarse a AHG. Los suplementos de vitamina C supuestamente disminuyen la toxicidad del AHG. Recientemente, se aprobó la nitisinona, un inhibidor de la hidroxifenilpiruvato dioxigenasa que reduce la formación de AHG, pero tiende a aumentar los niveles de tirosina^{1–4}.

Presentamos los casos de 2 pacientes con alcaptonuria y la terapia exitosa con dosis bajas de nitisinona.

Una mujer de 57 años y su hermano, de 54 años, fueron diagnosticados de alcaptonuria por presentar orinas oscuras y cambios degenerativos precoces en la columna vertebral y las articulaciones periféricas, y fueron remitidos a consulta para su seguimiento.

Los análisis genéticos y bioquímicos revelaron que ambos presentaban mutaciones heterocigotas dobles del gen HGD (c.335T>C -p.Phe112Ser- y c.342+1G>T) y una alta excreción urinaria de AHG (fig. 1). Un único hijo de la paciente estaba asintomático y la excreción urinaria de AHG fue de 0,8 mg/24 h (rango de referencia 0–10). También portaba la mutación c.342+1G>T.

Se propuso la terapia con nitisinona a una dosis de 2 mg/día, debido a la preocupación sobre los efectos secundarios de la dosis estándar de 10 mg en el contexto de mala adherencia a la dieta hipoproteica. Los pacientes refirieron una mejoría de los dolores musculoesqueléticos. El AHG urinario disminuyó más del 97%, hasta 38 y 58 mg/24 h, respectivamente. Los niveles séricos de tirosina aumentaron hasta 346–352 $\mu\text{mol/l}$ y se mantuvieron por debajo de 600 $\mu\text{mol/l}$ en todo momento (fig. 1).

La mutación c.342+1G>T se ha descrito anteriormente en pacientes con alcaptonuria que eran homocigotos o heterocigotos compuestos. Aunque no pudimos estudiar a los progenitores de los pacientes, los datos genéticos y bioquímicos del hijo son consistentes con el concepto de que los pacientes presentaban mutaciones en los 2 alelos del gen, cada una heredada de un progenitor. Hasta donde sabemos, la mutación sin sentido c.335T>C es nueva y no se ha descrito previamente en la población general o en pacientes con

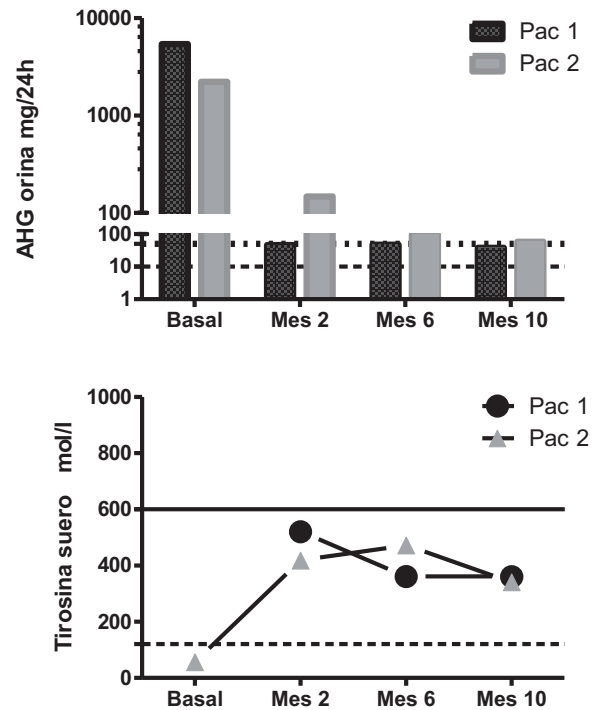


Fig. 1. Cambios bioquímicos con el tratamiento. Panel superior: excreción de AHG en orina después de nitisinona. La línea punteada marca el límite superior del rango de referencia; la línea discontinua marca el nivel de 50 mg/24 h. Tenga en cuenta la escala logarítmica. Panel inferior: tirosina sérica después de nitisinona. La línea punteada marca el límite superior del rango de referencia; la línea continua marca el umbral de 600 $\mu\text{mol/l}$.

Pac 1: paciente 1; Pac 2: paciente 2.

alcaptonuria. Provoca un cambio fenilalanina > serina que afecta a un residuo altamente conservado. Esto, y el hecho de que la mutación estaba ausente en el hijo asintomático, sugieren fuertemente que se trata de una nueva variante patogénica.

La nitisinona se aprobó recientemente para tratar la alcaptonuria, según los resultados del estudio SONIA2, un ensayo controlado que utilizó una dosis de 10 mg/día². Varios estudios muestran que la nitisinona ejerce un efecto dependiente de la dosis sobre la excreción de AHG, pero las dosis de 2 mg ya disminuyen el AHG en más del 90–95%, como también se muestra aquí. Incluso dosis tan bajas como 0,2 mg parecen haber sido efectivas en algunos pacientes³. Aunque algunos análisis retrospectivos sugieren que la dosis de 10 mg puede ser más potente para prevenir la progresión de la enfermedad⁴, los estudios indican que puede no haber diferencia en la evolución de la enfermedad entre los casos con AHG por debajo o por encima de 300 μmol (aprox. 50 mg), que se considera frecuentemente como el dintel objetivo de tratamiento⁵.

Con niveles de tirosina >600 $\mu\text{mol/l}$ pueden aparecer efectos adversos oculares y de otro tipo. Parecen estar relacionados con la dosis, ya que aproximadamente el 15% de los pacientes que recibieron 10 mg de nitisinona y el 5% de los que tomaron 2 mg desarrollaron queratopatía⁴. Por lo tanto, aún no está claro cuál es la dosis de nitisinona que alcanza la mejor relación riesgo/beneficio⁵.

En estos 2 pacientes la dosis baja de nitisinona proporcionó un alivio sintomático asociado con una disminución >97% del AHG, junto con aumentos aceptables en la tirosina sérica. La nitisinona es una adición valiosa al tratamiento de la alcaptonuria, pero aún no están claras las relaciones riesgo/beneficio y coste/beneficio de las diferentes dosis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Khedr M, Cooper MS, Hughes AT, Milan AM, Davison AS, Norman BP, et al. Nitisinone causes acquired tyrosinosis in alkaptonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2020;43:1014–23.
2. Ranganath LR, Psarelli EE, Arnoux JB, Braconi D, Briggs M, Bröijersén A, et al. Efficacy and safety of once-daily nitisinone for patients with alkaptonuria (SONIA 2): An international, multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabet Endocrinol*. 2020;8:762–72.
3. Sloboda N, Wiedemann A, Merten M, Alqahtani A, Jeannesson E, Blum A, et al. Efficacy of low dose nitisinone in the management of alkaptonuria. *Mol Genet Metab*. 2019;127:184–90.
4. Ranganath LR, Milan AM, Hughes AT, Khedr M, Norman BP, Alsbou M, et al. Comparing nitisinone 2 mg and 10 mg in the treatment of alkaptonuria-An approach using statistical modelling. *J Inherit Metab Dis Reports*. 2021;63:80–92.
5. Wolffenbittel BHR, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. Preventive use of nitisinone in alkaptonuria. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:343.

Nuria Puente^a, Domingo Gonzalez-Lamuño^b y Jose A. Riancho^{a,*}

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, IDIVAL, Santander, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, IDIVAL, Santander, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rianchoj@unican.es (J.A. Riancho).