



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
TRABAJO FIN DE GRADO DE MEDICINA

TÍTULO: Valvulopatía aórtica ocrónica en pacientes con alcaptonuria. Presentación de un caso y revisión de la literatura.

AUTORA: Landín Rey, Elisa

TUTOR: Fernández González, Ángel Luis

Departamento: Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas. Servicio de Cirugía Cardíaca del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

Curso académico: 2019-2020

Convocatoria: Junio 2020

Agradecimientos:

Índice

1. Resumen	9
1. Resumo	10
1. Abstract	11
1. Introducción	12
1.1. Generalidades sobre la alcaptonuria	12
1.1.1. Historia.....	12
1.1.2. Epidemiología	12
1.1.3. Alteraciones genéticas y herencia	13
1.1.4. Bioquímica	14
1.1.5. Diagnóstico y pruebas complementarias.....	15
1.1.6. Tratamiento bioquímico y farmacológico.....	16
1.1.7. Pronóstico.....	17
1.2. Manifestaciones sistémicas de alcaptonuria	18
1.2.1. Manifestaciones óseas y articulares	19
1.2.2. Manifestaciones debidas a la litogénesis en el aparato genital, urinario y digestivo	21
1.2.3. Manifestaciones cutáneas.....	22
1.2.4. Manifestaciones oculares	23
1.3. Manifestaciones cardiovasculares.....	23
2. Objetivos	26
3. Material y métodos	27
4. Resultados	28
4.1. Dimensión epidemiológica de la enfermedad.....	28
4.2. Historia natural.....	29
4.3. Etiopatogenia de la estenosis valvular aórtica.....	30
4.4. Anatomía patológica	31
4.4.1. Análisis macroscópico	31
4.4.2. Análisis microscópico	32
4.4.3. Muestras del aparato cardiovascular.....	34
4.4.3.1. Corazón	34
4.4.3.2. Aorta y vasos principales	35
4.5. alteración funcional.....	36
4.6. Presentación clínica.....	36
4.7. Diagnóstico	37

4.7.1.	Exploración física	38
4.7.2.	Auscultación cardíaca	38
4.7.3.	Pruebas complementarias.....	39
4.7.3.1.	Radiografía de tórax.....	39
4.7.3.2.	Electrocardiograma	39
4.7.3.3.	Ecocardiografía	39
4.7.3.4.	Otras pruebas no invasivas.....	42
4.7.3.4.1.	Ergometría.....	42
4.7.3.4.2.	TAC/RMN	42
4.7.3.5.	Pruebas invasivas	43
4.7.3.5.1.	Estudio hemodinámico.....	43
4.7.3.5.2.	Coronariografía	43
4.8.	Tratamiento	43
5.	Conclusiones	47
	ANEXO I: Presentación de un caso de una paciente con alcaptonuria	48
	Índice de figuras	56
	Índice de tablas.....	58
6.	Bibliografía	59

Abreviaturas

AKU: Alcaptonuria

AVA: Área valvular aórtica

AVR: Reemplazo aórtico valvular

BNP: Péptido natriurético tipo B

BQA: Ácido benzoquinonaacético

EA: Estenosis aórtica

ECG: Electrocardiograma

EACTS : European Association for Cardio- Thoracic Surgery

ESC: European Society of Cardiology

ETE: Ecografía transesofágica

ETT: Ecografía trasntorácica

FDA: U.S. Food and Drugs Administration

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

IVL: Índice de volumen-latido

HGA: Ácido homogentístico.

HGO: Dioxigenasa 1,2-homogentisato.

HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos

PAP: presión de la. arteria pulmonar

PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and MetaAnalyses

ΔP_m : Gradiente medio de presión transvalvular.

RMN: resonancia magnética nuclear

SOFIA: Subclinical Ochronotic Features in Alkaptonuria

SONIA 1: Suitability of Nitisinone In Alkaptonuria 1

SONIA 2: Suitability of Nitisinone In Alkaptonuria 2

LANDÍN REY, ELISA

TAC: Tomografía Axial Computarizada

TAVI: Implante valvular aórtico transcáteter

TC: Tomografía Computarizada

Vmax: Velocidad de pico transvalvular

1. Resumen

Introducción: La alcaptonuria es un error autosómico recesivo del metabolismo de los aminoácidos aromáticos fenilalanina y tirosina. El déficit de actividad del enzima dioxigenasa 1,2-homogentisato (HGO) lleva al aumento de la concentración en sangre y orina de ácido homogentísico (HGA), resultando en el acúmulo lento de sus productos de oxidación en los tejidos conjuntivos (ocronosis). La manifestación clínica más frecuente de ocronosis es la artropatía, mientras que las manifestaciones cardíacas de esta enfermedad son poco habituales. Las válvulas cardíacas, la aorta, el endocardio, pericardio y las arterias coronarias pueden encontrarse afectadas, siendo la válvula aórtica la que se daña con mayor frecuencia.

Objetivos: Describir la afectación cardiovascular en la alcaptonuria, realizar una revisión bibliográfica sistemática en relación con las alteraciones morfológicas y funcionales de la válvula aórtica en la alcaptonuria y describir las características clínicas, epidemiológicas y evolutivas de la valvulopatía aórtica ocronótica.

Material y métodos: Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de la literatura. Para la búsqueda de información se ha utilizado las bases de datos PubMed y Google Scholar combinando las palabras clave. Se examinaron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. Se incluyeron en la revisión inicialmente artículos publicados desde el 1944 hasta el 2018, ampliando las fuentes de información con artículos referenciados en los artículos seleccionados. Se revisaron las Guías Españolas y Europeas de Cardiología, publicadas en 2017 y el libro de semiología médica “Fisiopatología, semiotecnia y propedéutica. Enseñanza-aprendizaje centrada en la persona”. También se recabó información de los portales web The AKU Society y Orphanet.

Resultados: La incidencia y prevalencia de la enfermedad cardiovascular en la alcaptonuria es muy baja. No se aprecian diferencias entre sexos pero sí se observa un aumento de la incidencia con la edad. Se cree que el mecanismo etiopatogénico se encuentra relacionado con los depósitos de pigmento ocronótico que se acumulan en ciertas localizaciones, preferentemente en el tejido conectivo y que en su mayoría son de naturaleza extracelular. La valvulopatía más frecuente es la estenosis aórtica. La afectación de otras válvulas o componentes del aparato cardiovascular, como las arterias coronarias, es infrecuente aunque posible. En su presentación clínica, diagnóstico y tratamiento, la estenosis aórtica ocronótica no difiere de la estenosis aórtica de etiología senil o degenerativa, por lo que para su manejo han de seguirse las recomendaciones recogidas en las correspondientes guías de actuación clínica.

Conclusiones: El manejo de los pacientes con valvulopatía aórtica en el contexto de alcaptonuria debe hacerse desde una perspectiva multidisciplinar. Actualmente el manejo de los pacientes es de carácter paliativo. Sería interesante la realización de estudios orientados hacia encontrar tratamientos profilácticos u orientados hacia un retraso en la aparición de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE

Alcaptonuria, ocronosis, estenosis aórtica, reemplazo aórtico valvular (AVR).

1. Resumo

Introdución: A alcaptonuria é un erro autosómico recesivo do metabolismo dos aminoácidos aromáticos fenilalanina e tirosina. O déficit de actividade do encima dioxigenasa 1,2-homogentisato (HGO) leva ó aumento da concentración en sangue e orina de ácido homogentísico (HGA), resultando na acumulación lenta dos seus produtos de oxidación nos tecidos conxuntivos (ocronosis). A manifestación clínica máis frecuente da ocronosis é a artropatía, mentres que as manifestacións cardíacas desta enfermidade son pouco habituais. As válvulas cardíacas, a aorta, o endocardio, pericardio e as arterias coronarias poden encontrarse afectadas, sendo a válvula aórtica a que sofre danos con maior frecuencia.

Obxectivos: Describir a afectación cardiovascular na alcaptonuria, realizar unha revisión bibliográfica sistemática en relación coas alteracións morfolóxicas e funcionais da válvula aórtica na alcaptonuria e describir as características clínicas, epidemiolóxicas e evolutivas da valvulopatía aórtica ocrónica.

Material e métodos: Levouse a cabo unha revisión bibliográfica da literatura. Para a búsqueda de información utilizáronse as bases de datos PubMed e Google Scholar, combinando as palabras clave. Examináronse revisións sistemáticas, metaanálisis, ensaios clínicos e estudos observacionais. Incluíronse na revisión inicialmente artigos publicados dende 1944 ata o 2018, ampliando as fontes de información con artigos referenciados nos artigos seleccionados. Revisáronse as Guías Españolas e Europeas de Cardiología, publicadas en 2017 e o libro de semioloxía médica “Fisiopatoloxía, semiotecnia e propedéutica. Ensinaza-aprendizaxe centrada na persoa”. Tamén recabouse información dos portais web The AKU Society e Orphanet.

Resultados: A incidencia e prevalencia da enfermidade cardiovascular na alcaptonuria é moi baixa. Non se aprecian diferencias entre sexos, pero si se observa un aumento da incidencia coa idade. Créese que o mecanismo etiopatoxénico encóntrase relacionado cos depósitos de pigmento ocrónico que se acumulan en certas localizacións, preferentemente no tecido conectivo e que, maioritariamente son de natureza extracelular. A valvulopatía máis frecuente é a estenosis aórtica. A afectación doutras válvulas ou compoñentes do aparato cardiovascular, coma as arterias coronarias, é infrecuente aínda que posible. Na súa presentación clínica, diagnóstico e tratamento, a estenosis aórtica ocrónica non difire da estenosis aórtica de etioloxía senil ou dexenerativa, polo que para o seu manexo deberán seguirse as recomendacións recollidas nas correspondentes guías de actuación clínica.

Conclusións: O manexo dos pacientes con valvulopatía aórtica no contexto da alcaptonuria debe facerse dende unha perspectiva multidisciplinar. A día de hoxe, o manexo dos pacientes é de carácter paliativo. Sería interesante a realización de estudos orientados cara a encontrar tratamentos profilácticos ou orientados cara un retraso na aparición das manifestacións clínicas de la enfermidade.

PALABRAS CHAVE

Alcaptonuria, ocronosis, estenosis aórtica, reemplazo aórtico valvular (AVR).

1. Abstract

Introduction: Alkaptonuria is an autosomal recessive inborn error of metabolism of the aromatic amino acids, phenylalanine and tyrosine. Deficiency of activity of the homogentisate 1,2-dioxygenase (HGO) leads to an increased blood and urinary concentration of homogentisic acid (HGA) resulting in a slow accumulation of its oxidation products in the connective tissues (ochronosis). The most common clinical manifestation of ochronosis is arthropathy whereas cardiac involvement is very uncommon. The heart valves, aorta, endocardium, pericardium and coronary arteries may be affected, with the aortic valve more frequently involved.

Objectives: to describe the cardiovascular system involvement in the context of alcaptonuria, to carry out a review related to the morphologic and functional alterations of the aortic valve in alcaptonuria and to describe the clinical, epidemiological and evolutive characteristics of ochronotic aortic valvulopathy.

Material and methods: A review was conducted through literature search using Pubmed and Google Scholar, combining the keywords. Meta-analyses, systematic reviews, clinical trials, cohort studies and cases and controls studies were included. Initially, articles published between 1944 and 2018 were included. Afterward, articles referenced in the initials were included. European and Spanish Cardiology guides, published in 2017, and the book “Fisiopatología, semiología and propaedeutics. Person-centered teaching and learning” were taken into account. Also The AKU Society and Orphanet webs were consulted.

Results: Incidence and prevalence in cardiovascular disease related with alcaptonuria is very low. There are no substantial differences between sex, but there is an increase in incidence related with age. It is thought that the etiopathogenic mechanism is related with the ochronotic pigment's deposits that accumulate in various locations, preferably in connective tissue. Majorly these deposits are extracellular. The most frequent valvulopathy is the aortic stenosis. The affection of other valves or cardiovascular components, such as coronary arteries, is less frequent but probable. According to its clinic presentation, diagnosis and treatment, ochronotic aortic stenosis does not differ from degenerative aortic stenosis. This is the reason why, recommendations contained in the clinical guidelines must be followed for its correct management.

Conclusions: Management of patients with aortic valve disease in the context of alcaptonuria must be done from a multidisciplinary perspective. Nowadays, the main treatment for these. Patients is palliative. It would be interesting to conduct studies regarding prophylactic treatment or delayed appearance of the disease's clinical manifestations.

KEYWORDS

Alkaptonuria, ochronosis, aortic stenosis, aortic valve replacement (AVR).

1. Introducción

1.1. GENERALIDADES SOBRE LA ALCAPTONURIA

La alcaptonuria es una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva caracterizada por la acumulación de ácido homogentísico (HGA) en sangre y orina debido al déficit la enzima homogentisato 1,2-dioxigenasa (HGO), implicada en el metabolismo de la fenilalanina y tirosina.

Clínicamente, sus manifestaciones se relacionan con el depósito de los productos oxidados del ácido homogentísico en los tejidos, dando lugar a una amplia variedad de signos y síntomas. A nivel cardiovascular las manifestaciones son poco habituales, una de las más frecuentes es la estenosis de la válvula aórtica. En esta revisión sistemática, se analiza la etiología, patogénesis, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la patología.

1.1.1. Historia

El término alcaptonuria fue utilizado por primera en el año 1859 por Boedeker para referirse a la coloración oscura que adquiría la orina de determinados sujetos debido a un compuesto reductor, en aquel momento desconocido.

En 1866, Virchow decidió llamar a esta condición “ocronosis”, palabra procedente del griego que significa “enfermedad amarilla”. Esto fue debido a la coloración ocre que se percibía al observar al microscopio muestras de tejido conectivo en las que se acumulaba el pigmento. Marshall y Kirk, en 1887 y 1889 respectivamente, definieron la fórmula empírica de esta sustancia como $C_8H_8O_4$. Treinta años después, en 1891, Wolkow y Buamann identificaron dicho compuesto como ácido homogentísico (HGA). (1)

A pesar de no haber sido filiada hasta el siglo XIX, se han documentado casos de alcaptonuria a lo largo de la historia. El más antiguo conocido hasta la fecha, data del 1500 aC y fue descrito en una momia egipcia llamada Harwa. En 1995 se identificó por primera vez el defecto genético responsable de esta patología, que se localiza en el cromosoma 3q21-q23. (2, 3)

1.1.2. Epidemiología

La alcaptonuria es una enfermedad genética autosómica recesiva infrecuente. Se estima que afecta a entre 1 en 250.000 y 1 en 1.000.000 individuos. En algunas áreas geográficas, como Eslovaquia, República Dominicana o República Checa, la prevalencia es mayor. Estudios recientes han demostrado que la prevalencia más alta se encuentra en Eslovaquia, donde afecta a 1 de cada 19.000 recién nacidos vivos. En ocasiones, se puede observar consanguinidad de los progenitores. (3-5)

A continuación, se adjunta un mapa extraído del portal AKU Society de la Universidad de Cambridge que ilustra el número actual de pacientes afectados de alcaptonuria en el mundo (**Figura 1**).

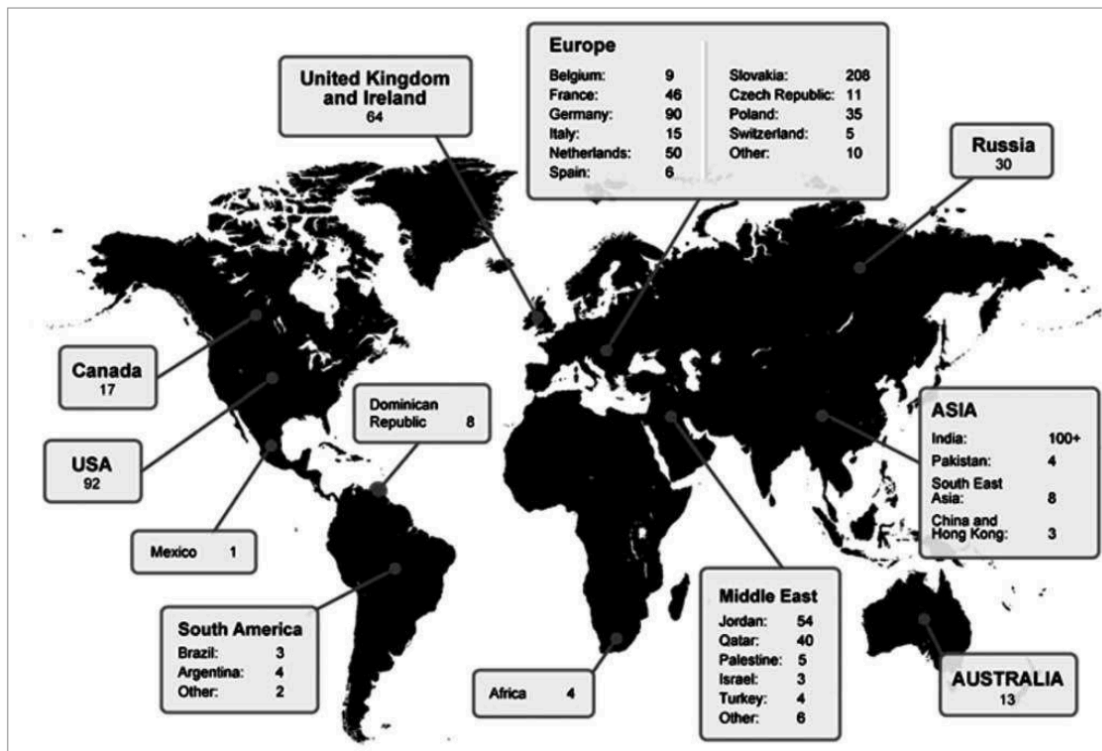


Figura 1. Distribución geográfica de los casos actuales de alcaptonuria. Figura obtenida de la referencia (3).

1.1.3. Alteraciones genéticas y herencia

Esta patología, de herencia autosómica recesiva, es debida a un déficit del enzima homogentisato 1,2-dioxigenasa (HGO).

El gen que codifica la síntesis de HGO se localiza en el cromosoma 3q21-23. Se conocen más de 80 mutaciones relacionadas con la alcaptonuria, la mayoría de ellas características de cada familia. Existe una excepción: la mutación M368V, muy común y que se cree pueda haberse extendido a través de Europa como consecuencia de los movimientos migratorios. (6, 7)

La alcaptonuria tiene una marcada heterogeneidad alélica. En el estudio realizado por Chanika Phornphutukul et al. los pacientes estudiados eran homocitogotos o heterocitogotos compuestos para mutaciones de pérdida de función, contrasentido, con cambio del marco de lectura e intrónicas, en todos los exones del 1 al 13, pero sin afectar al 14. Se ha demostrado que el polimorfismo H80Q, es frecuente en esta patología. (7)

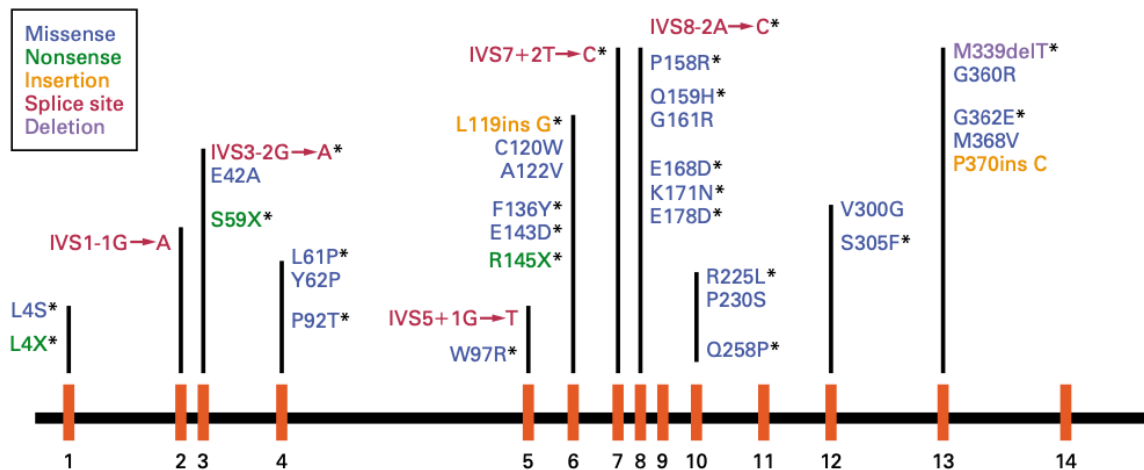


Figura 2. Mutaciones del gen HGO detectadas en los pacientes participantes en el estudio de la referencia 7.

A pesar de la amplia variedad de mutaciones descritas, no se ha podido establecer una relación entre la ausencia o presencia de cualquier tipo de mutación de HGO y los niveles de excreción de HGA o la severidad de la enfermedad. (7)

1.1.4. Bioquímica

La HGO fue identificada por primera vez en 1891 por Wolkow y Baumann. Se localiza mayoritariamente en los hepatocitos y los riñones y es responsable del metabolismo del HGA, un intermediario en la vía catabólica de la tirosina y fenilalanina. (4)

Está implicada en la transformación del ácido homogentísico en ácido maleilacetoacético, como parte del catabolismo de los aminoácidos aromáticos fenilalanina y tirosina.

El déficit de HGO provoca un aumento de las concentraciones de ácido homogentísico (HGA) en plasma y orina. Niveles elevados en sangre de HGA facilitan el depósito de productos de la oxidación que posteriormente polimerizan, dando lugar a benzoquinonas pigmentadas de HGA, principalmente en articulaciones, aparato cardiovascular, riñón y piel. (8)

El HGA en forma polimérica, también denominado pigmento ocronótico, se deposita en los diversos órganos y tejidos, ligándose irreversiblemente al colágeno, lo que causa la coloración negro-azulada típica de esta patología. (2)

No se conocen con claridad los mecanismos que favorecen la deposición del pigmento en unas localizaciones antes que en otras, pero algunos de los factores posibles son las concentraciones tisulares de oxidasas de los polifenoles de HGA y los efectos tóxicos del HGA en los condrocitos. (8)

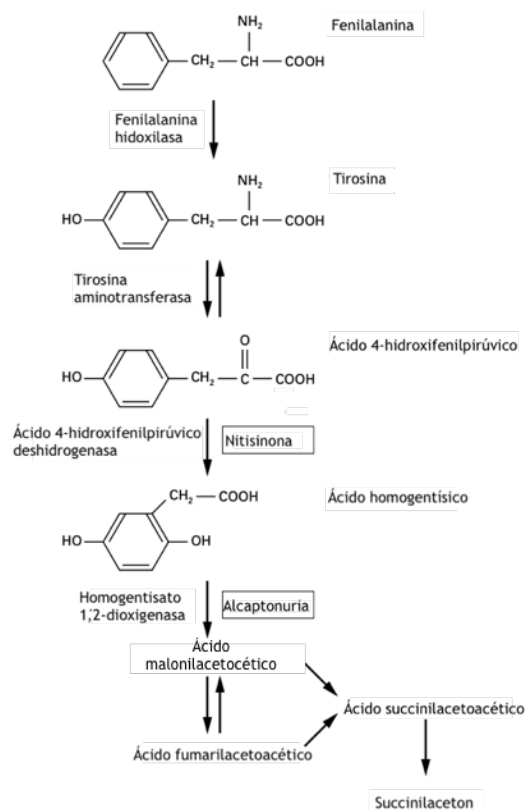


Figura 3. Ruta metabólica implicada en el desarrollo de alcaptonuria. Esquema adaptado de la referencia (7)

Las diversas mutaciones que afectan al enzima producen un déficit en la actividad de la misma que provoca la acumulación de HGA. En consecuencia, se producen la oxidación y posterior polimerización del HGA en forma de ácido benzoquinonaacético (BQA), que tiene una alta afinidad por el tejido conectivo. Las localizaciones más proclives a acumular dichos pigmentos, son, principalmente las articulaciones, el aparato cardiovascular, los riñones y la piel, lo que da lugar a la clínica característica de la enfermedad. (8, 9)

El daño del tejido conectivo se produce por el depósito del pigmento ocronótico, que es una forma polimerizada del BQA. Este pigmento es capaz de desencadenar diversas reacciones de tipo redox que inducen la producción de radicales libres de oxígeno, responsables de la lesión celular.

1.1.5. Diagnóstico y pruebas complementarias

A pesar de ser una patología presente desde el nacimiento, el diagnóstico de alcaptonuria a menudo se establece de forma tardía, cuando ya se han puesto de manifiesto algunas de las manifestaciones de la enfermedad. Según se ha observado en diversos estudios, la edad media de diagnóstico se sitúa en torno a los 30 años. (7)

La sospecha diagnóstica se basa en una anamnesis y exploración física cuidadosa. Durante la entrevista clínica es aconsejable realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades que pueden cursar con una clínica similar como son la espondilitis anquilosante, la artritis reumatoide, la porfiria intermitente aguda y la artrosis. (3, 9)

El diagnóstico clínico se basa en la determinación de la concentración de HGA en orina mediante cromatografía de gases-espectroscopía de masas. En sujetos normales, las concentraciones plasmáticas de HGA son indetectables, mientras que en personas con alcaptonuria estos valores oscilan en un rango entre los 3,0 y los 27,8 microgramos/mL. Los niveles urinarios de HGA, en sujetos enfermos se pueden ver incrementados hasta 300 veces por encima de los niveles normales (valor normal < 0,01 mmol/mmol de creatinina). La excreción diaria total varía entre los 0,4 y los 12,4g, sin que exista relación entre la excreción de HGA y el sexo, edad o mutación presente. (9)

La confirmación diagnóstica se lleva a cabo a través de un estudio genético.(9)

1.1.6. Tratamiento bioquímico y farmacológico

Actualmente no existe ningún tratamiento curativo para esta entidad. El manejo de la alcaptonuria se realiza en base al control de los síntomas y al establecimiento de medidas paliativas que solucionen las posibles complicaciones y mejoren la calidad de vida de los pacientes.

Se ha llegado a recomendar la restricción dietética de tirosina y fenilalanina o la restricción proteica completa como medidas para prevenir un aumento de las concentraciones plasmáticas de HGA, pero diversos estudios han demostrado que no modifica significativamente la progresión de la enfermedad. (6)

Se ha propuesto la administración de ácido ascórbico como un posible tratamiento, ya que es un antioxidante que reduce la conversión de HGA a BQA a través de su oxidación. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que este tratamiento no es adecuado debido a que no solo no afecta a la excreción urinaria de HGA sino que además produce formación de cálculos renales de oxalato. Otros estudios han demostrado que el ácido ascórbico es un cofactor de la 4-hidroxifenilpirúvico deshidrogenasa y por tanto aumenta la producción de HGA, otro motivo por el que no estaría indicado. (10)

Se ha planteado el uso de 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,2.ciclohexanediona o nitisinona (Orfadin®) como un posible tratamiento para reducir farmacológicamente la producción de HGA de manera directa. Esta molécula ya había sido aprobada con anterioridad por la FDA para el tratamiento de la tirosinemia de tipo I, una enfermedad hepática hereditaria causada por el déficit de fumariloacetato hidroxilasa, implicado en la vía catabólica de la tirosina.

En un modelo murino de alcaptonuria se demostró que la excreción urinaria de HGA se reducía en más de un 80% al tratarlo con 0,1mg de nitisinona oral. Sin embargo, el perfil de seguridad y la eficacia del uso de la nitisinona como terapia crónica son todavía desconocidos, por lo que sería necesario realizar más estudios al respecto. (7)

Recientemente se ha llegado a plantear como posible alternativa la terapia con reemplazos enzimáticos con HGO recombinante. Con respecto a esta nueva línea de trabajo, todavía no existen progresos importantes ya que no se conocen completamente las bases genéticas y moleculares de los procesos que conllevan el desarrollo de la enfermedad. (2)

En Reino Unido se ha creado una asociación para la investigación y apoyo a los pacientes que padecen alcaptonuria, The AKU Society. Actualmente ya se encuentra en marcha el programa DevelopAKUre, que consiste en una serie de ensayos clínicos internacionales, gestionados por un consorcio de 12 socios europeos. El objetivo de este programa es estudiar la nitisinona y evaluar su efectividad potencial en el tratamiento de la alcaptonuria. (11)

Estos ensayos han sido divididos en 3 partes. La primera, SONIA 1 (Suitability of Nitisinone In Alkaptonuria 1), finalizada en 2014, es un ensayo clínico en Fase I, que demostró que los niveles de HGA se reducían gracias al uso de la Nitisinona y que este efecto es dosis-dependiente. (11)

La segunda fase, SONIA 2 (Suitability of Nitisinone In Alkaptonuria 2), es un ensayo clínico en fase II que tiene como objetivo evaluar la seguridad del fármaco y la eficacia del mismo en el enlentecimiento del daño producido por el HGA en el organismo. Para la elaboración de este estudio, que se prolongará durante 4 años se han reclutado 138 pacientes. Los pacientes se encuentran divididos en dos grupos de 69 pacientes cada uno. Uno de los grupos recibirá tratamiento con nitisinona mientras que al otro se le administrará un placebo. La importancia de esta segunda fase radica en que permitirá establecer el efecto positivo que tiene la nitisinona en esta dolencia. (11)

Por último, existe una tercera fase: SOFIA (Subclinical Ochronotic Features in Alkaptonuria), diseñado para comparar a los pacientes con alcaptonuria de diferentes grupos de edad para estudiar el momento en que empiezan a estar presentes los síntomas. Esta tercera parte aún se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes. (11)

El síntoma más frecuente de la alcaptonuria es la artropatía degenerativa crónica. Con respecto a su tratamiento, se establece que la terapia farmacológica con antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol, asociada a fisioterapia ayuda a disminuir el dolor y a mejorar la movilidad de la articulación. Aún así, hay que tener en cuenta que, en muchas ocasiones, los pacientes pueden requerir cirugía o incluso el reemplazo articular de las articulaciones afectadas. En un estudio publicado en el New England Journal of Medicine en 2002, el 50% de los pacientes objeto de estudio había sido sometidos al menos a una operación de rodilla, cadera u hombro a los 55 años. (7, 9)

La mayoría de los pacientes con afectación valvular se han sometido a recambio valvular aórtico (AVR) con válvulas mecánicas. La prevalencia de esta medida aumenta con la edad. Actualmente, la elección del tipo de válvula, mecánica o biológica, en pacientes con alcaptonuria se debe basar en las guías convencionales que se aplican a la población general. No existen estudios relacionadas con el tipo de válvula protésica que podría resultar más beneficiosa para estos pacientes. Se desconoce si las bioprótesis tienen un riesgo incrementado de degeneración. en estos pacientes frente a las prótesis mecánicas. (5, 12)

1.1.7. Pronóstico

Si bien la alcaptonuria no reduce significativamente la esperanza de vida y su pronóstico es relativamente bueno, sus manifestaciones clínicas pueden afectar de forma considerable a la calidad de vida de los pacientes.

El dolor articular producido por la artropatía degenerativa puede ser constante y provocar un deterioro funcional progresivo que lleva a la pérdida de movilidad con la consiguiente necesidad de ayuda físicas para la deambulación. Las complicaciones derivadas de la afectación cardíaca representan una amenaza vital y pueden empeorar gravemente el pronóstico de estos pacientes, así como acortar su esperanza de vida, en caso de que no sean corregidas.

Se recomienda el seguimiento de estos pacientes en los servicios de Cardiología con la realización de electrocardiogramas periódicos, para detectar posibles alteraciones del ritmo, ecocardiogramas, para la visualización de alteraciones morfológicas o funcionales de la válvula aórtica y mitral y TAC, para observar posibles calcificaciones en las arterias coronarias.

También se recomienda el seguimiento en otras unidades como Traumatología para el estudio del aparato locomotor, Oftalmología para la valoración de la agudeza visual y Otorrinolaringología para detectar posibles problemas auditivos. (13)

1.2. MANIFESTACIONES SISTÉMICAS DE ALCAPTONURIA

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: coloración oscura de la orina, pigmentación de la piel, escleras y cartílago articular y artropatía ocronótica que afecta principalmente a los discos vertebrales y grandes articulaciones. (12)

De especial interés son los síntomas que se conocen como la tríada clásica de alcaptonuria. Está compuesta de: aciduria homogentísica presente al nacimiento, desarrollo gradual de ocronosis después de los 20-30 años y artropatía ocronótica degenerativa a partir de la cuarta década de la vida. Estas manifestaciones son debidas a la acumulación del HGA y sus productos oxidados en los diferentes aparatos y sistemas del organismo. (14)

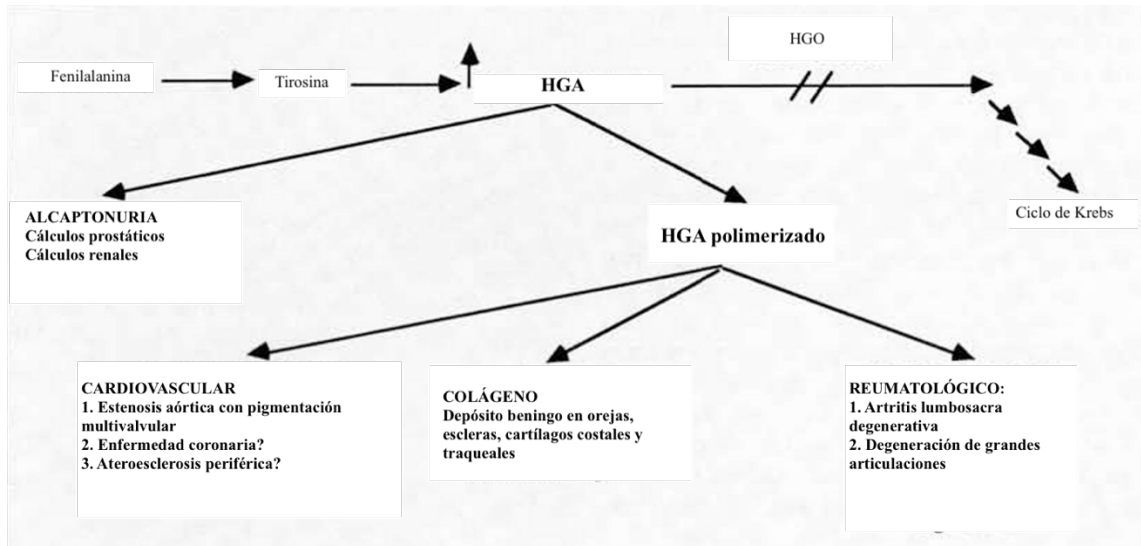


Figura 4. Gráfico que representa la ruta metabólica del HGA en alcaptonuria y sus repercusiones en el organismo. Adaptado de la referencia (14).

El signo patognomónico de la enfermedad consiste en que la orina se oscurece al dejarla reposar cuando se oxida o alcaliniza en contacto con el aire. Esto es debido a la presencia de sustancias reductoras en orina (alcapton) con afinidad por el oxígeno en ambiente alcalino. (2, 8)

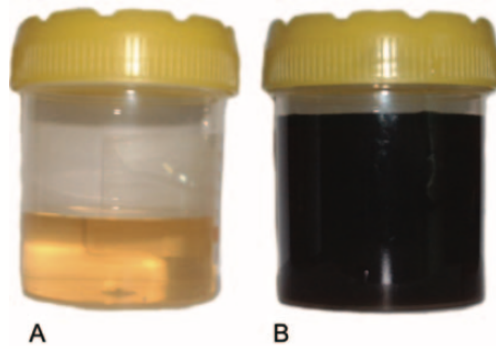


Figura 5. Muestra de orina antes (A) y después (B) de añadir hidróxido de sodio. Imagen obtenida de la referencia (2)

1.2.1. Manifestaciones óseas y articulares

La espondiloartropatía ocrónica es la complicación más frecuente de alcaptonuria. Afecta principalmente a articulaciones de carga, aunque también puede afectar a los hombros. Es característica la calcificación extensa y el fenómeno de vacío en los discos intervertebrales. Esto sugiere que está relacionado con la fragilidad y fragmentación del cartílago. Las pequeñas articulaciones y articulación sacroilíaca no suelen encontrarse afectadas. Se ha postulado que la artropatía podría manifestarse con mayor severidad en pacientes HLA-B27 positivos. (12)

Los síntomas articulares se inician habitualmente a partir de la tercera o cuarta década de la vida y progresan produciendo un aumento lineal de las patologías con la edad. Este incremento es significativamente más rápido en el sexo masculino.

Una de los primeros síntomas es el dolor localizado en la región lumbar y torácica, que preceden siempre al dolor en la región cervical. Este dolor es debido al estrechamiento del espacio discal, seguido de la calcificación de los discos vertebrales y fusión de estos. La afectación espinal conlleva cifosis, pérdida de estatura y disminución del arco de movimiento. (7)

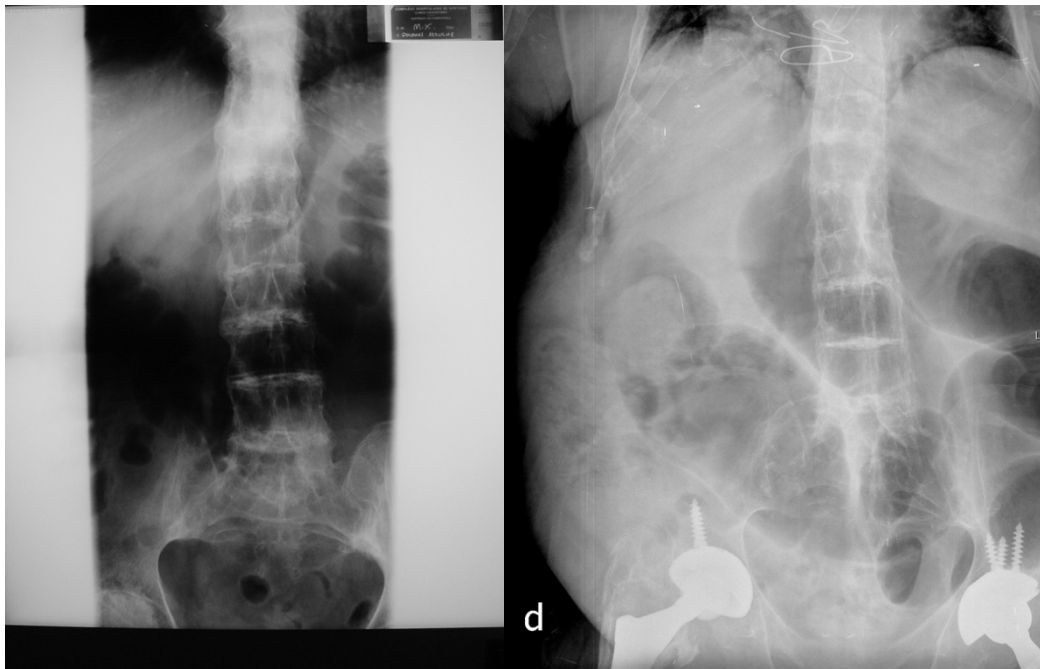


Figura 6. Radiografía simple de abdomen en la que se aprecia grave calcificación de los discos intervertebrales. D, Además de las alteraciones radiológicas descritas, se observan las dos prótesis de cadera. Imágenes obtenidas del Anexo I.

Consecuencia de estos cambios degenerativos, en muchos casos se hace necesaria la intervención traumatológica, incluyendo entre las diversas medidas el reemplazo articular total. La cirugía articular agresiva ha demostrado mejorar la movilidad de estos pacientes. La media de edad de estas medidas son los 55 años. (7, 15)

En el tejido músculo-esquelético el pigmento ocrónico se deposita principalmente en la matriz extracelular. El colágeno de tipo I, presente en el fibrocartílago y el cartílago elástico parece más proclive a la deposición granular del pigmento que el colágeno tipo II, donde la pigmentación es más difusa. Diversos estudios han concluido que la cuantía del depósito de pigmento en las articulaciones podría estar relacionada con la severidad de los síntomas de la enfermedad. En la Tabla 1, adjunta a continuación se hace un resumen de este fenómeno. (3)

Tabla 1. Resumen de las principales localizaciones del pigmento ocrónico en las estructuras articulares. Adaptada de la referencia. (3)

TEJIDO	LOCALIZACIÓN DEL PIGMENTO
Óseo	Intracelular
Cartilaginoso	Intra y extracelular
Sinovial	Extracelular
Capsular	Intra y extracelular
Ligamentos	Extracelular.
Tendones	Intra y extracelular

Con respecto a la degeneración articular del cartílago, podría ser consecuencia de la toxicidad que produce en los condrocitos o de cambios en las propiedades mecánicas de la matriz cartilaginosa. Estudios biomecánicos han demostrado que el cartílago ocrónico es más duro y tiene una elasticidad más reducida que el cartílago normal. (8)

Otras manifestaciones relacionadas con el aparato locomotor incluyen la ruptura de músculos, tendones y ligamentos, así como osteopenia y fracturas. También se pueden producir otro tipo de alteraciones tendinosas, entre las que destaca el engrosamiento del tendón de Aquiles. (5, 7)

La artritis ocrónica, por sus características, recuerda a una artritis cristalina o inflamatoria, por lo que el diagnóstico diferencial debe realizarse de manera cuidadosa. En especial, se debe diferenciar de la artrosis y la espondilitis anquilosante. En las tablas adjuntas (**Tabla 2 y 3**) se resumen las principales características a tener en cuenta para realizar un correcto diagnóstico diferencial entre dichas entidades.

Tabla 2. Diferencias entre artropatía ocrónica periférica y osteoartritis

Artropatía ocrónica vs. Osteoartritis			
	Articulaciones implicadas	Estrechamiento del espacio articular	Osteofitos
OCRONOSIS	Rodillas Hombros +++ Caderas Codos y tobillos ++ Articulaciones sacroilíacas ±	Simétrico o asimétrico	Se observan macroscópicamente No se aprecian radiológicamente
OSTEOARTRITIS	Caderas +++ Rodillas +++ Manos +++	Simétrico o asimétrico	Presentes

+++ : afectación significativa; ++ : afectación moderada; ± : afectación ligera o inexistente.

Tabla 3. Diferencias radiográficas entre espondilitis anquilosante y espondiloartropatía ocrónica.

Espondiloartropatía ocrónica vs. Espondilitis anquilosante		
	OCRONOSIS	ESPONDILITIS ANQUILOSANTE
Calcificación de discos intervertebrales	++	±
Sindesmofitos	±	+++
Osificación de ligamentos	+++	+
Erosión y fusión de las articulaciones sacroilíacas	±	+++
Cuerpos vertebrales osteoporóticos	++	+

+++ : afectación significativa; ++ : afectación moderada; ± : afectación mínima; + : afectación muy leve o inexistente.

1.2.2. Manifestaciones debidas a la litogénesis en el aparato genital, urinario y digestivo

Las principales manifestaciones son la formación de cálculos a nivel renal, vesical y prostático, con una media de edad de aparición en torno a los 60 años. Los cálculos renales probablemente se deban a los niveles extremadamente elevados de HGA a nivel renal y son visibles mediante radiografía simple de abdomen. (7)

A pesar de que la afectación litiasica en riñones y próstata ha sido ampliamente descrita en diversos casos clínicos, no existe mucha información disponible respecto a la composición de estos. En uno de

los casos clínicos, se describieron en torno a 50 cálculos prostáticos de tamaño variable, entre 1 y 5 mm. Macroscópicamente estos eran de color marrón oscuro, casi negro y de consistencia blanda, fácilmente desmenuzables con los dedos. Analizados químicamente resultaron estar compuestos de una mezcla de oxalato y fosfato cálcico. Por otro lado, otro estudio llevado a cabo posteriormente demostró que los cálculos también podían estar compuestos de carbonato de magnesio y carbonato de manganeso. (1)

No se ha podido demostrar una asociación entre los cálculos renales y prostáticos. También se ha observado afectación litiásica a nivel de las glándulas salivales y de la vesícula biliar. (5, 7)

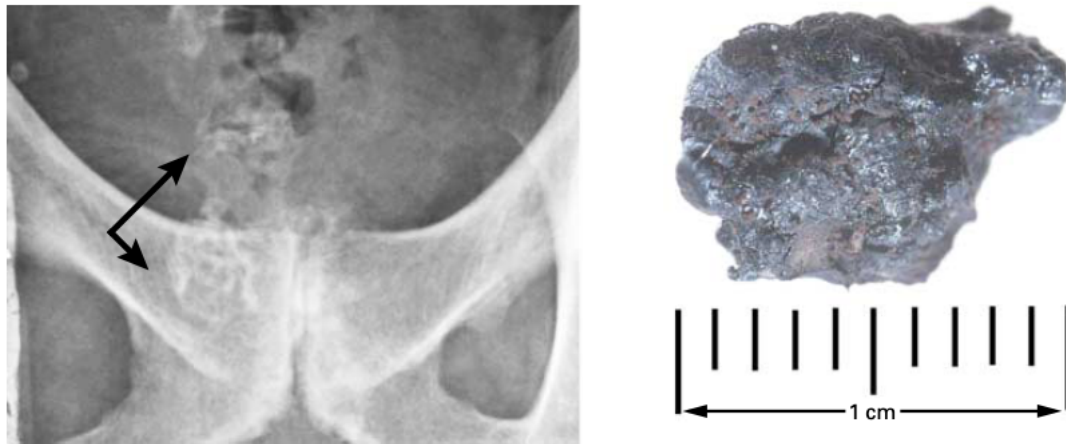


Figura 7. Cálculo prostático negro, obtenido de un paciente de 47 años afecto de alcaptonuria. **Figura 8.** Radiografía simple anteroposterior de pelvis en la que se observan colecciones de cálculos prostáticos (flechas). Imágenes obtenidas de la referencia (7).

1.2.3. Manifestaciones cutáneas

El exceso de HGA genera el depósito de sus subproductos en los diversos tejidos. Este fenómeno es lo que se conoce como ocronosis. A nivel cutáneo, lo más frecuente es observar pigmentación oscura en el ala nasal y en el pabellón auricular. Según el estudio de Phornphutkul de 2002, las manifestaciones cutáneas de la alcaptonuria se hacen evidentes en torno a la tercera década de la vida y aumentan progresivamente con la edad.

La afectación de otros órganos y sistemas como mamas, nódulos linfáticos, tiroides, dientes y médula ósea, también se ha relacionado con esta enfermedad, aunque con una frecuencia muy inferior a la de otras localizaciones. Incluso se ha llegado a objetivar coloración negro-azulada en las meninges, concretamente en la duramadre. (16)

En los pabellones auriculares, se pueden objetivar manchas de color negro azulado en la concha, el hélix, antehélix y tragus (**Figuras 9 y 10**). (17)



Figura 9 y Figura 10. Alteraciones auriculares presentes en paciente con alcaptonuria, extraídos de la referencia (7). Para más detalles consultar el Anexo I.

1.2.4. Manifestaciones oculares

Al igual que en el caso de las manifestaciones cutáneas, la afectación ocular consiste en la aparición de pigmentación anormal en ciertas zonas del globo ocular. En las escleras a menudo se observa una mancha de color ocre, habitualmente localizada entre el canto interno, próximo a la inserción de los músculos rectos, y la córnea. También se han descrito casos en los que se encontraba en la córnea y la conjuntiva. Habitualmente no se asocia a trastornos en la visión (**Figuras 11 y Figura 12**). (17)

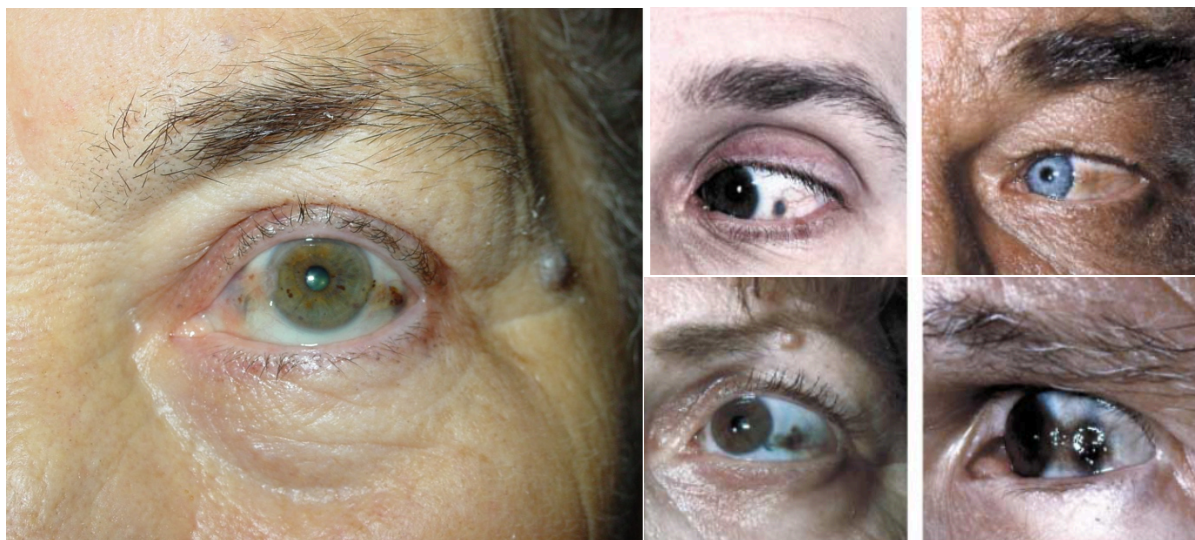


Figura 11 y Figura 12. Alteraciones oculares presentes en paciente con alcaptonuria. Para más detalles consultar el Anexo I. Ejemplos de afectación ocular extraídos de la referencia (7).

1.3. MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

A nivel cardiovascular, la afectación es mucho menos frecuente que en el resto de aparatos y sistemas. Cuando se produce, es debida al depósito de pigmento ocrónico en la íntima de la aorta, las

valvas de la válvula mitral y aórtica, arterias coronarias, subendocardio y pericardio. Dentro de estas manifestaciones, la de mayor prevalencia es la estenosis de la válvula aórtica, especialmente en pacientes mayores de 50 años (12).

La afectación cardiovascular en el contexto de alcaptonuria es un evento infrecuente, por lo que es difícil precisar su incidencia. Se manifiesta por la deposición de pigmento en localizaciones intra y extracelulares, influenciadas por la presión intravascular y la turbulencia del flujo sanguíneo. Entre estas localizaciones se incluyen las hojas, annulus y raíces de las válvulas cardíacas, el endocardio, subendocardio y pericardio (18).

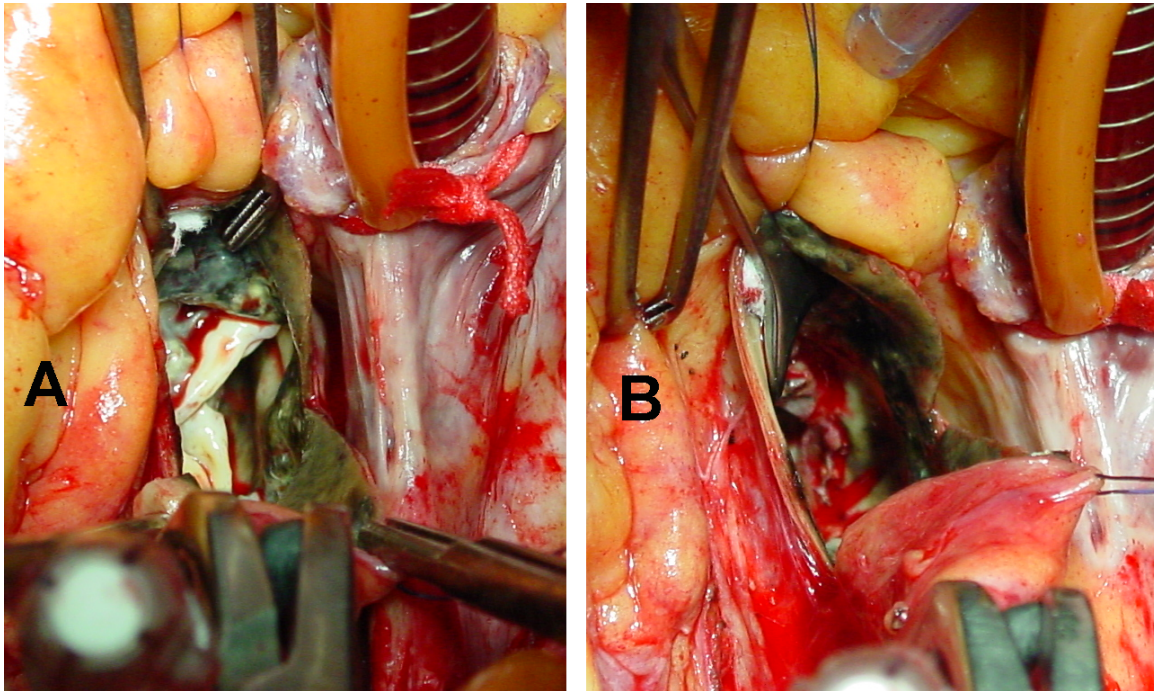


Figura 13. Pigmentación ocrónica en válvula aórtica (A) y en la íntima de la aorta tras resección de la válvula (B). Imágenes extraídas de Anexo I.

También la afectación cardíaca se relaciona con la edad, siendo mucho más frecuente a partir de la quinta década de la vida, con distribución equivalente en ambos sexos (7, 15).

Se acepta que la manifestación cardíaca más frecuente es la estenosis aórtica, aunque también se han descrito regurgitación mitral y aórtica. La válvula aórtica presenta la mayor incidencia de calcificación y estenosis seguida por la válvula mitral y la pulmonar. También se ha descrito la afectación de varias válvulas simultáneamente (15).

La alteración anatómica de las válvulas está causada por la degeneración del tejido conectivo secundaria al depósito de pigmento, lo que ocasiona fibrosis valvular, aumento de la rigidez y calcificación progresiva. Aunque no se ha comprobado, se asume que el depósito de polímeros también provoca una respuesta inflamatoria que lleva al acúmulo de calcio en los tejidos afectados. (5)

A pesar de que se ha estudiado una posible relación entre la enfermedad aterosclerótica y la acumulación de pigmento ocrónico a nivel cardiovascular, diversos estudios han sido incapaces de demostrar una mayor prevalencia de enfermedad coronaria sintomática en relación con alcaptonuria. En ausencia de aterosclerosis, el pigmento ocrónico se deposita en la íntima, la parte interna de la media y la adventicia de arterias sistémicas. Cuando hay presencia de lesiones ateromatosa más severas, se ha

descrito pigmentación intensa de las placas fibrolipídicas. Esto, junto con el hecho de que en el circuito venoso la pigmentación es mínima, han permitido sugerir que la presión sanguínea y los factores hemodinámicos podrían influir en el depósito de pigmento en pacientes con mínima aterosclerosis. (8)

De todas formas, la patogénesis todavía no está del todo clara, pero es probable que esté relacionada con los extensos depósitos extracelulares de pigmento en el tejido cardíaco, que afectan a fibroblastos, macrófagos y células musculares lisas. (5)

En el diagnóstico diferencial se deben considerar otras causas de pigmentación negra de la válvula aórtica y las paredes de la aorta, entre las que se incluyen aspergilosis y tratamiento crónico con miociclina.(5)

2. Objetivos

Los objetivos planteados durante la realización de este Trabajo de Fin de Grado son los que se enumeran a continuación:

- Describir la afectación cardiovascular en la alcaptonuria
- Realizar una revisión bibliográfica sistemática en relación con las alteraciones morfológicas y funcionales de la válvula aórtica en la alcaptonuria
- Describir las características clínicas, epidemiológicas y evolutivas de la valvulopatía aórtica ocrónica
- Describir un caso clínico de un paciente intervenido por valvulopatía aórtica en el contexto de alcaptonuria (Anexo 1).

3. Material y métodos

Para la realización de este Trabajo de Fin de Grado, se emplearon los criterios PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and MetaAnalyses) para seleccionar los artículos que forman parte de esta revisión sistemática (19). Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica disponible mediante motores de búsqueda especializados. De esta manera, se pudieron desarrollar los objetivos propuestos en el apartado 2, relacionados con la Alcaptonuria y más concretamente con la afectación valvular cardíaca que se produce en el contexto de esta enfermedad.

Los artículos fueron seleccionados de las bases de datos Pubmed y Google Scholar, y de las referencias bibliográficas de otros autores. Las palabras claves para la búsqueda de los artículos fueron: “alkaptonuria”, “ochronosis”, “aortic valve”, “aortic valve replacement” y “homogentisic acid”. Para evitar la pérdida de artículos, se verificaron las referencias de los estudios incluidos.

En la búsqueda inicial, con los criterios expuestos en el párrafo anterior, se obtuvieron 48 resultados potencialmente relevantes, publicados entre los años 1944 y 2018, en inglés y castellano. Se tuvieron en cuenta revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y reportes de casos. Tras una revisión exhaustiva de los títulos y resúmenes, el número de artículos iniciales se redujo a 26. De estos, un total de 14 fueron finalmente seleccionados para la elaboración de esta revisión. A mayores se incluyeron un artículo de la Sociedad Colombiana de Pediatría (10) y otro de la revista Journal of Urology (1) para resolver ciertas cuestiones que surgieron durante la redacción de este trabajo.

Además, se han revisado las Guías Españolas y Europeas de Cardiología, concretamente la Guía ESC/EACTS 2017 sobre el tratamiento de las valvulopatías (20) para el desarrollo de los subapartados de diagnóstico y tratamiento, englobados dentro de los resultados de esta revisión. Para la elaboración de los subapartados de fisiopatología y presentación clínica se ha consultado el libro de semiología médica “Fisiopatología, semiotecnia y propedéutica. Enseñanza-aprendizaje centrada en la persona” (21).

Se hace referencia también a un caso clínico original que he redactado bajo la supervisión del director del TFG titulado “Aortic valve replacement in alkaptonuric ochronosis” y enviado a publicar a la Revista Portuguesa de Cirugía Cardiorádica y Vasculor, que se adjunta en el Anexo I y al que se remite al lector para mayor comprensión de la información expuesta. De este artículo se han extraído también algunas de las imágenes empleadas.

De la misma forma, se recurrió a los portales web de The AKU Society (11) y Orphanet (9). El primero para recabar información actualizada sobre la situación de los pacientes con Alcaptonuria y las nuevas líneas de investigación relacionadas con el manejo y tratamiento de la enfermedad. El segundo, para orientar la organización de los diversos apartados de los que se compone el trabajo.

4. Resultados

4.1. DIMENSIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD

La alcaptonuria se considera una enfermedad rara, recogida dentro de la clasificación de Orphanet de errores innatos del metabolismo raros (9). En los artículos consultados, se estima que la incidencia global de alcaptonuria es de 1 en 250000 a 1 en 1000000 nacidos vivos (2, 4-7, 15, 22). También se conoce que existen ciertas áreas geográficas como la República Dominicana, República Checa (4) y Eslovaquia donde es mucho más común. En Eslovaquia, por ejemplo, la incidencia se eleva a 1 en 19000 personas (2, 15). En ninguno de los artículos consultados se explicaba cual podía ser la razón por la que se produce este fenómeno (5)

La afectación cardíaca en el contexto de alcaptonuria se considera una manifestación bastante infrecuente, por lo que resulta difícil estimar de manera precisa la incidencia y prevalencia de este fenómeno (4, 15, 18).

Se acepta que la afectación cardíaca más frecuente es la valvulopatía aórtica, concretamente la estenosis aórtica. La insuficiencia mitral y aórtica son mucho menos frecuentes, pero también se han documentado casos (4, 18, 23). En los diferentes estudios, la enfermedad cardiovascular se ha descrito hasta en un 40% de los pacientes con alcaptonuria. En la serie de casos publicada por Phornphutkul et al. se demostró una prevalencia de enfermedad valvular aórtica del 17%. (5, 7)

De los 16 artículos consultados, se documentaron lesiones en el aparato cardiovascular en 11 de ellos, cuyos hallazgos se resumen en la **Tabla 4**. En general, la estenosis aórtica fue la alteración valvular más prevalente, presente en todos los estudios analizados. La doble afectación valvular, consistente en estenosis aórtica e insuficiencia mitral se describió en 4 de los 11 estudios, siendo la segunda lesión más frecuente. Por último, en uno de los estudios se describió también hipertrofia ventricular izquierda (24), mientras que en otro se observó dilatación de la aorta ascendente. (4)

Tabla 4. Resumen de alteraciones cardiovasculares en los estudios consultados.

Autor	Año de publicación	Alteración cardiovascular
Hangaishi et al. (24)	1998	– Estenosis aórtica severa – Hipertrofia moderada de ventrículo izquierdo
Erek et al. (24)	2004	– Estenosis aórtica severa – Insuficiencia mitral
Fisher et al. (2)	2004	– Estenosis aórtica severa
Roser et al. (22)	2007	– Estenosis aórtica severa
Steger et al. (15)	2011	– Estenosis aórtica severa
Hiroyoshi et al. (5)	2013	– Estenosis aórtica severa
Atalay et al. (5)	2015	– Estenosis aórtica – Insuficiencia mitral
Schuuring et al. (25)	2016	– Estenosis aórtica severa
Tourmousoglou et al. (18)	2017	– Estenosis aórtica severa
De Cima et al. (4)	2018	– Estenosis aórtica severa – Insuficiencia mitral moderada – Dilatación aorta ascendente
Selvakumar et al. (6)	2018	– Estenosis aórtica severa

4.2. HISTORIA NATURAL

Diversos estudios señalan que la incidencia de valvulopatía en el contexto de alcaptonuria aumenta con la edad (5, 25). La afectación valvular se produce en pacientes de mediana edad, porque antes de provocar la disfunción valvular se debe acumular el pigmento en las diversas estructuras. Tras el análisis de los diversos estudios disponibles, se concluye que la media de edad a la que se producen síntomas cardiológicos son los 54 años, siendo la mediana 52 años. (7, 25). El paciente más joven en el que se observó enfermedad cardiovascular tenía 26 años. La distribución de la enfermedad en estos casos es igual en hombres y mujeres. (15)

Se ha sugerido que las manifestaciones clínicas de la ocronosis aparecen de forma retardada, a partir de la cuarta década de la vida, porque con el envejecimiento se reduce el aclaramiento renal del ácido homogentísico. De todas maneras, y a pesar de que se han descrito casos de pacientes con nefropatía y fallo renal en los que se comprueba el importante rol que tienen los riñones en eliminar el ácido homogentísico del cuerpo, se cree que existen otros mecanismos a mayores que contribuyen a la severidad de la enfermedad (2).

La válvula aórtica es la más afectada por calcificación y estenosis, seguida de las válvulas mitral y pulmonar. También se puede producir afectación de varias válvulas a un tiempo (15). La afectación de la válvula tricúspide es menos frecuente pero posible (12, 23).

Uno de los objetivos de esta revisión era determinar si existe relación significativa entre la alcaptonuria, la aterosclerosis coronaria y la enfermedad vascular periférica. A este respecto no existe consenso entre los diferentes autores consultados. Algunos señalan que se han encontrado hallazgos de calcificación coronaria en pacientes con alcaptonuria (6-8, 25), mientras que otros han concluido que la incidencia de aterosclerosis coronaria no se encuentra incrementada en el contexto de alcaptonuria y que la alcaptonuria no se relaciona de manera significativa con el proceso aterosclerótico (2, 12). Los hallazgos relacionados con esta cuestión descritos en autopsias podrían ser una mera coincidencia (8).

En la serie de casos realizada por Phornphutkul et al., en la que se incluyeron 58 pacientes diagnosticados de alcaptonuria, se aborda esta cuestión. Se puede ver que la calcificación coronaria está directamente relacionada con la edad. De esta manera no se observó calcificación en ningún paciente menor de 40 años. Entre los 40 y los 59 años, en cambio, el 50% de los individuos mostraban evidencias de calcificación coronaria en tomografía computarizada (TC). No se pudo demostrar correlación entre niveles de colesterol sérico elevados y la presencia de calcificación (7, 12).

En otra serie de casos, esta vez con una muestra de 76 pacientes, elaborada por Hannoush et al., se observó una prevalencia del 17% de enfermedad valvular aórtica significativa. La calcificación concomitante de alguna de las estructuras cardíacas estaba presente en el 100% de los pacientes por encima de los 60 años, mientras que la calcificación significativa de las arterias coronarias lo estaba en el 18% de los pacientes (5).

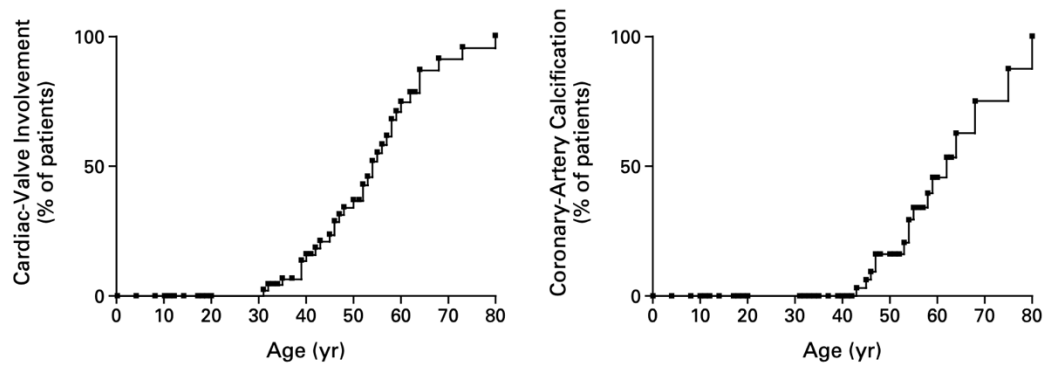


Figura 14. Obtenida de la referencia (7). Se muestran los resultados del análisis de tablas vitales de Kaplan-Meier con respecto a la afectación valvular y la calcificación coronaria.

Observando los datos expuestos previamente, no se puede asegurar que exista una relación estadísticamente significativa entre la alcaptonuria y la enfermedad coronaria. De todas maneras, se comprueba que el factor más importante en el desarrollo de enfermedad coronaria en el contexto de alcaptonuria es la edad del paciente (factor que también influye en el desarrollo de enfermedad coronaria en la población general).

4.3. ETIOPATOGENIA DE LA ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA EN LA ALCAPTONURIA

En la población general, la valvulopatía es la estenosis aórtica degenerativa calcificada senil, especialmente en pacientes por encima de los setenta años. Esto nos hace plantearnos si realmente se puede considerar la alcaptonuria como una causa per se de degeneración valvular o si solamente actúa como un factor precipitante en la degeneración biológica natural de la válvula.

Se desconoce si el pigmento ocrónico per se es capaz de provocar la degeneración del aparato valvular o si, por el contrario, el daño producido en las fibras colágenas por el pigmento predispone a la calcificación distrófica del mismo (6, 8, 15).

A pesar de que a nivel articular, los efectos del HGA sobre los condrocitos son conocidos en mayor medida, en lo que respecta al tejido cardíaco, aún existen numerosas incógnitas. Se ha propuesto que el HGA y sus polímeros de benzoquinonas podrían ejercer efectos patogénicos a través de mecanismos de toxicidad celular o interviniendo en las propiedades de modulación de la matriz extracelular (8). Aunque todavía no se ha demostrado, se considera bastante probable que los polímeros de BQA causen una respuesta inflamatoria que produzca depósitos de calcio en el tejido cardíaco (15). De todas maneras, es necesario llevar a cabo investigaciones más exhaustivas para aclarar estos procesos.

La segunda incógnita que surgen en la elaboración de este apartado es: ¿cuál es el mecanismo por el que el pigmento produce el daño que lleva a la disfunción del aparato valvular?

El pigmento ocrónico se deposita en la íntima, la parte interna de la media y la adventicia de las arterias sistémicas y en las placas fibrolipídicas de las lesiones ateromatosas. En el sistema venoso, la pigmentación observada es mínima. Estos hechos sugieren que la presión intravascular sanguínea y los factores hemodinámicos podrían influir en las localizaciones de depósito del pigmento, viéndose favorecidas aquellas con flujo turbulento (8, 18).

Como la válvula aórtica es la que se afecta con mayor frecuencia, se ha sugerido que esto podría ser debido al elevado estrés mecánico que soporta en comparación con las otras válvulas cardíacas (4).

Normalmente, las zonas en las que se producen mayor depósito de pigmento son las cúspides y la base de las valvas, extendiéndose posteriormente al anillo valvular (4, 15, 18). Algunos autores han señalado que la localización de los depósitos de pigmento es distinta a la de calcificación en las valvas (5).

Ante la aparente falta de consenso entre autores, se han elaborado diversas teorías que podrían justificar la degeneración valvular en el contexto de la ocronosis cardíaca y que se resumen en la **Tabla 5**.

Gaines y Pai sugieren que el pigmento ocronótico actúa como un estímulo para la calcificación distrófica del tejido valvular, que acaba produciendo rigidez y estenosis del aparato valvular. Esto es debido a la degeneración de fibrocitos ocronóticos (4, 6, 12, 15). Por otro lado, Butany et al. han sugerido que el pigmento produce una reacción inflamatoria que genera fibrosis y disfunción valvular progresiva (5).

Tabla 5. Resumen de las teorías etiopatológicas de la disfunción valvular

AUTORES	TEORÍA
Gaines y Pai	Pigmento produce calcificación distrófica que genera estenosis
Butany et al.	Pigmento produce reacción inflamatoria que genera disfunción valvular

4.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Durante la realización de esta revisión sistemática, de los 16 artículos incluidos, solo se describía el análisis histopatológico de válvulas cardíacas de muestras obtenidas de pacientes vivos o cadáver en 9 de ellos, que son los que se han tenido en cuenta para elaborar este apartado (2, 4-6, 8, 12, 15, 23, 25).

Para que la exposición de la revisión realizada sea más ordenada se ha decidido comentar en primer lugar los hallazgos morfológicos genéricos y en segundo lugar las descripciones realizadas a nivel cardiovascular.

4.4.1. Análisis macroscópico

La característica principal del análisis macroscópico del tejido afectado en la alcaptonuria es la pigmentación negro-azulada de ciertas estructuras, fenómeno que llamamos ocronosis. Es importante destacar que todavía se desconocen los mecanismos que favorecen el depósito de pigmento en unas u otras localizaciones. El artículo que describe con mayor detalle este aspecto es el realizado por T. Helliwell et al. del que se ha extraído la información que expone a continuación.

Si bien este cambio en la coloración de los tejidos puede afectar a cualquier parte del organismo, se sabe que el pigmento ocronótico tiene especial predilección por los tejidos ricos en colágeno. Así, las principales estructuras afectadas son, a parte del aparato cardiovascular, el aparato locomotor, y las estructuras cartilagosas del aparato respiratorio y digestivo (8).

El aparato locomotor es el que se afecta con mayor frecuencia y de manera más precoz. En general, se ha objetivado pigmentación de articulaciones sinoviales, cartílagos costales y discos intervertebrales. Las articulaciones sacroilíacas se afectan también con frecuencia. Otra de las afectaciones más características y que se pueden objetivar en la exploración física, es la pigmentación de las escleras y de los cartílagos auriculares, especialmente a nivel del hélix y antehélix. (4, 7, 8). Menos frecuente pero muy característico es la pigmentación de estructuras relacionadas con el aparato respiratorio, como los anillos cartilagosos traqueales, los cartílagos tiroideos y cricoides o la epiglotis (8).



Figura 15 y Figura 16. Figuras obtenidas de la referencia (8). En la **Figura 14** se observa pigmento presente en los anillos del cartílago traqueal. En la **Figura 15** se ven las superficies articulares del codo pigmentadas.

4.4.2. Análisis microscópico

Todos los autores coinciden en que el pigmento ocrónico, que se ve negro-azulado a simple vista, adquiere una tonalidad ocre cuando se observa bajo la luz del microscopio óptico debido al efecto Tyndall. El primero en describir esta particularidad fue Rudolf Virchow en 1866 y fue lo que le hizo darle el nombre de ocrónosis (2, 8).

La principal cuestión que se planteaba durante la elaboración de estos resultados era si estos depósitos se localizaban a nivel extracelular, intracelular o en ambos espacios. De los 9 artículos consultados, cinco evidenciaban la presencia pigmento ocrónico en las muestras analizadas, pero no ofrecían detalles acerca de la localización (2, 5, 6, 12, 23).

Con respecto a los 4 artículos restantes, en dos de ellos se concluía que los depósitos analizados en las muestras eran extracelulares (4, 25). En otro artículo, se describieron tanto depósitos extracelulares como intracelulares (15). Por último, en el artículo publicado por T. Helliwell et al. se señala que, aunque en un trabajo anterior se había sugerido que los condrocitos podían ser el lugar de depósito inicial del pigmento, la mayoría de los estudios (incluido el realizado por ellos mismos) concluían que los depósitos eran principalmente de naturaleza extracelular (8).

Por otro lado, en cuanto a la naturaleza de estos depósitos, la descripción de estos se realiza en tres artículos (4, 8, 15). En uno, se describen como acúmulos extracelulares granulares finos dispersos (4). En los dos restantes, se explica que los depósitos tienen características variables, apreciándose tanto depósitos granulares finos como granulares gruesos, similares a los depósitos de hemosiderina (8, 15). El estudio realizado por Helliwell et al. concluye que la distribución del pigmento no se corresponde exactamente con el tipo de tejido en el que se deposita. En general, los depósitos granulares se observan con mayor frecuencia en el colágeno tipo I mientras que en el colágeno tipo II, la pigmentación es mucho más difusa (8). Los hallazgos se resumen en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Resumen de los resultados obtenidos en el análisis de los estudios consultados.

Autores	Año de publicación	Tipo de muestra	Naturaleza del depósito
Erek et al. (12)	2004	Válvula aórtica	No especificada

Fisher et al. (2)	2004	Válvula aórtica	No especificada
Helliwell et al. (8)	2008	Cartílago traqueal	Extracelular granular. Predominio pericondrial
		Aorta torácica	Extracelular. Pigmento asociado a placas ateromatosas
		Raíz válvula aórtica	Extracelular e intracelular
		Articulación del codo	Extracelular granular
		Cartílago de cabeza radial	Extracelular difusa, especialmente en la zona más superficial
Steger et al. (15)	2011	Válvula aórtica	Extra e intracelulares. Granulares finos y granulares gruesos
Hiroyoshi et al. (5)	2013	Válvula aórtica	No especificada
Atalay et al. (23)	2015	Válvula aórtica	No especificada
Schuuring et al. (25)	2016		Extracelulares
De Cima et al. (4)	2018	Válvula aórtica. Adventicia y media	Extracelulares, granulares finos difusos
Selvakumar et al. (6)	2018	Válvula aórtica	No especificado

El caso descrito por nosotros (Anexo I) coincide con los hallazgos de T. Helliwell et al., observándose depósitos de pigmento pardusco, granular fino, extracelular distribuidos de manera irregular en los velos valvulares.

En cuanto a las tinciones empleadas para observar el pigmento ocrónico, la totalidad de estudios analizados emplearon hematoxilina-eosina en el tratamiento de las muestras. De todas formas, en el estudio de Selvakumar et al. se hace una mención específica a que el pigmento ocrónico no se tiñe con tinción con azul de Prusia, tricómico de Masson, azul de metileno, plata metanamina de Grocott, azul alcian y tinción de Van Gieson (6).

Las conclusiones extraídas del análisis de las diversas muestras son las que se exponen a continuación. Contrariamente a lo que se podía pensar, no existen evidencias que indiquen que el pigmento ocrónico se deposita en los osteocitos, aunque sí lo hace en el periostio. En el tejido sinovial, ligamentos y tendones se ha visto que el pigmento se localiza de forma muy heterogénea. Aunque en general, el pigmento tiene preferencia por la matriz extracelular cartilaginosa, también puede ser encontrado en el citoplasma de los condrocitos y fibroblastos. En estos últimos los depósitos se localizan en posición perinuclear. También se ha descrito necrosis de los condrocitos. Esta necrosis plantea una hipótesis interesante sobre el posible efecto citotóxico del HGA y sus productos de oxidación sobre estas células, pues se ha descartado que la mencionada necrosis fuera debida a cambios post-mortem, al estar bien preservados en la mayoría de localizaciones (8)

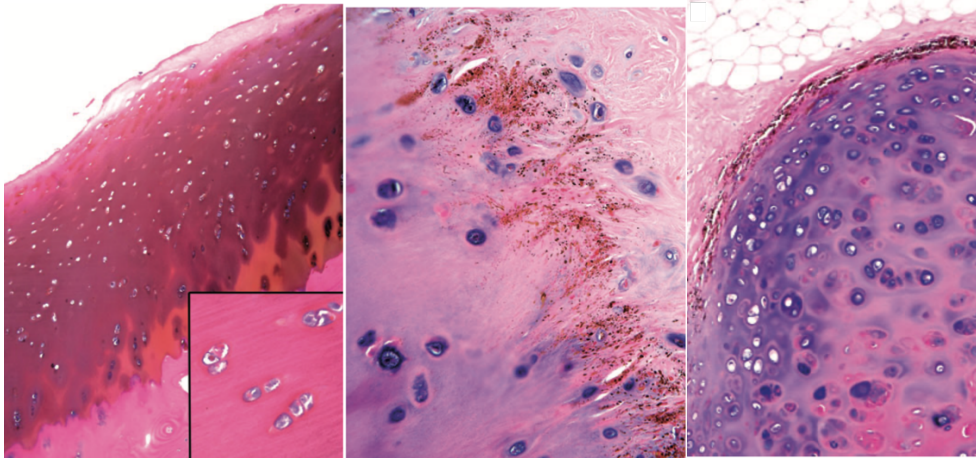


Figura 17, Figura 18 y Figura 19 obtenidas y adaptadas de la referencia (8). La **Figura 17** es una muestra de tejido cartilaginoso radial con pigmentación difusa, más acentuada en la zona periférica. La **Figura 18** es una muestra de fibrocartilago con pigmentación granular obtenida del hombro. La **Figura 19** procede del cartilago traqueal y en ella se aprecia pigmentación granular predominantemente pericondrial. (H-E)

4.4.3. Muestras del aparato cardiovascular

Los procesos que determinan las localizaciones y los mecanismos de toxicidad que ejerce el pigmento ocrónico sobre los tejidos todavía no se conocen con claridad. Algunos autores han sugerido que posibles factores implicados podrían ser las concentraciones de oxigenasas de polifenoles o el efecto tóxico que ejerce el HGA sobre los diferentes tejidos (8).

En la realización de esta revisión sistemática, se han encontrado evidencias que indican que la pigmentación del aparato cardiovascular, así como la del resto del organismo, es variable.

4.4.3.1. Corazón

En los casos estudiados para esta revisión sistemática, se ha descrito pigmentación en varias localizaciones cardiovasculares. Entre las estructuras afectadas se encuentran: la válvula aórtica, la válvula y annulus mitral, la válvula pulmonar, la válvula tricúspide, el pericardio, el endocardio mural, el tracto de salida del ventrículo izquierdo y regiones con fibrosis preexistente (15, 18, 22, 25).

A nivel macroscópico, estas lesiones se observan cómo áreas de pigmentación negro-azulada. El pigmento habitualmente se acumula de forma más marcada en el ápex de las valvas y la base de las hojas, extendiéndose al annulus valvular (4, 15).

A nivel microscópico, la mayoría de los autores coinciden en que los depósitos son de carácter extracelular. También se ha descrito la existencia de depósitos intracelulares, presumiblemente en fibroblastos y macrófagos (8).

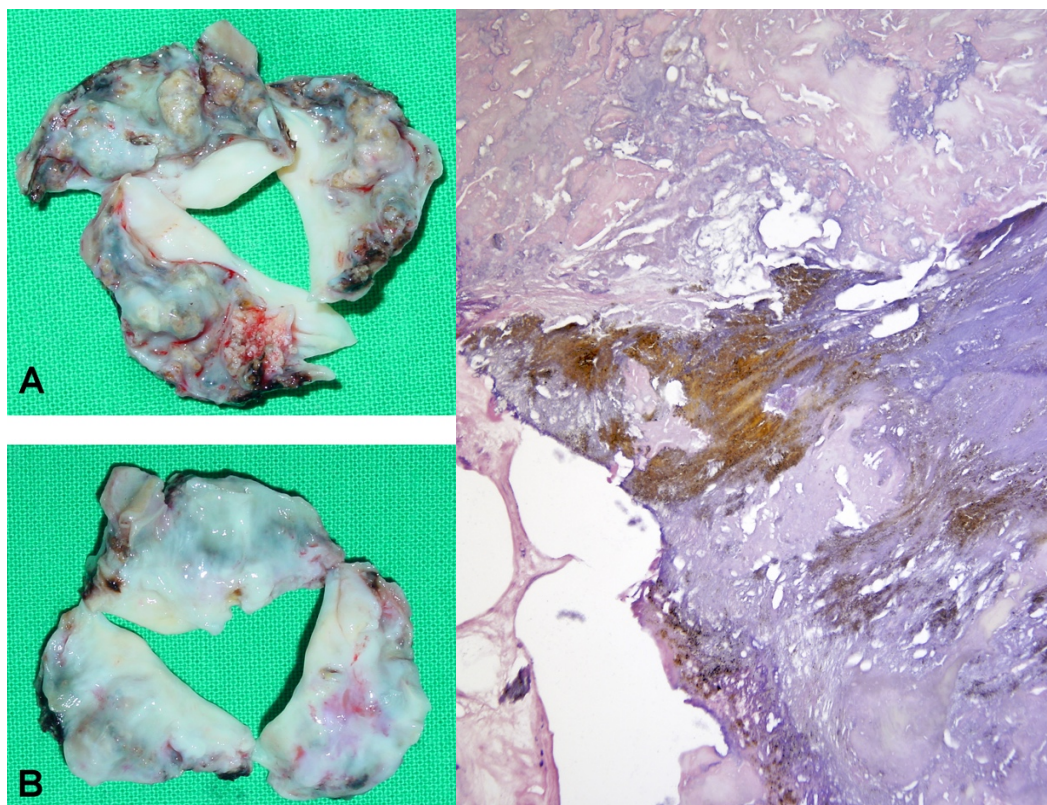


Figura 20 y Figura 21, obtenidas del Anexo I. En la **Figura 20** se observa calcificación masiva de las valvas aórticas con pigmentación ocrónica (A. visión aórtica y B. visión ventricular). En la **Figura 21** se muestra hialinización, fibrosis y depósito de pigmento ocre (ocronosi) en una muestra de velos de válvula aórtica (H-E; x200)

4.4.3.2. Aorta y vasos principales

Con respecto al aparato cardiovascular, no sólo se ha descrito afectación del corazón. También se ha observado implicación de estructuras vasculares, concretamente del árbol vascular carotídeo (carótidas comunes y los senos carotídeos) y de la aorta (8).

El aspecto macroscópico de la aorta y de las otras arterias principales se describe como una afectación parcheada negro-grisácea. En corte transversal, el pigmento se acumula de forma más pronunciada en la íntima y la adventicia. En este caso, el artículo consultado afirma que los depósitos de pigmento se localizaban a nivel intracelular, dentro de macrófagos y fibroblastos (8).

Algunos estudios han evidenciado la existencia de focos de calcificación, a mayores de los depósitos de pigmento ocrónico (5, 6, 8, 15). De todas maneras, no existe evidencia suficiente para poder determinar si esta asociación es causal o fortuita, fruto de los procesos de degeneración valvular fisiológica que acompañan a la edad.

En un estudio realizado por Gould et al. se describió la presencia de depósitos negro-azulados en la íntima de ambas arterias coronarias. Estos depósitos habían conducido a la obstrucción de ambas arterias. De todas formas, otros autores han afirmado que no existe relación entre la alcaptonuria y la progresión o mayor gravedad de los procesos ateroscleróticos concomitantes (7, 8, 12).

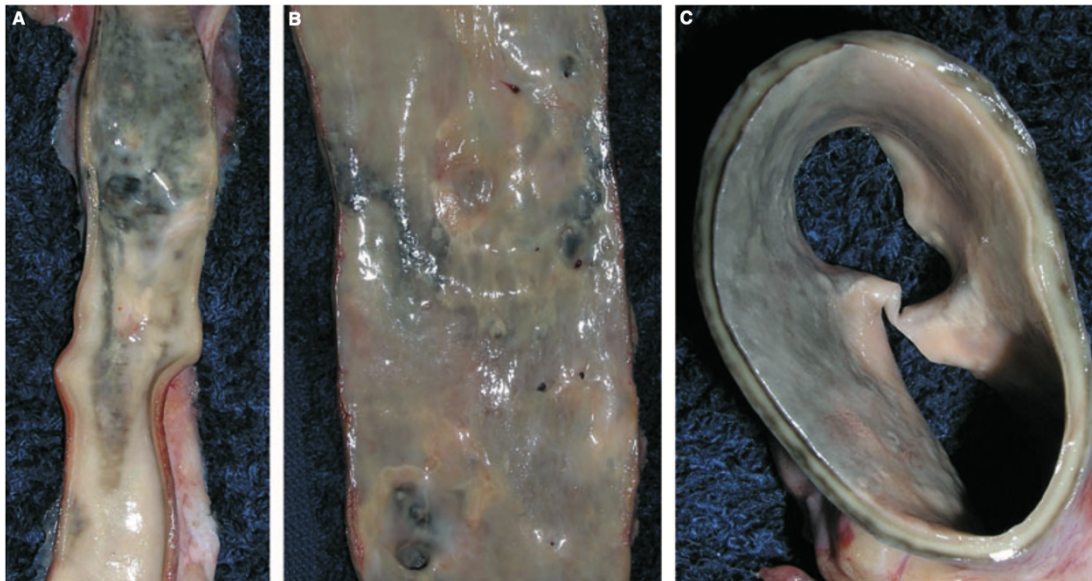


Figura 22. Imágenes obtenidas de la referencia (8) en las que se muestra: A, aspecto interno del árbol carotídeo con pigmento principalmente en la región del seno carotídeo. B, aorta abdominal pigmentada. C. Corte transversal de aorta con pigmentación de la adventicia.

4.5. ALTERACIÓN FUNCIONAL

La fisiopatología de la estenosis aórtica es independiente de la etiología que la produzca. En síntesis, la reducción del orificio valvular va a causar una sobrecarga progresiva y presión en el ventrículo izquierdo. En respuesta a dicha sobrecarga, se produce hipertrofia de la pared ventricular. En estadios iniciales, esta hipertrofia es suficiente para mantener el gasto cardíaco en límites normales (21).

A medida que avanza la enfermedad, la hipertrofia puede no ser suficiente para compensar la situación, pudiendo aparecer disfunción sistólica, dilatación ventricular y síntomas de insuficiencia cardíaca (21).

Por otro lado, la hipertrofia ventricular condiciona un aumento de la rigidez de la pared ventricular, lo que lleva a un incremento de la presión de llenado ventricular. Si a mayores se produce fibrosis del tejido miocárdico, esta rigidez se verá incrementada, pudiendo provocar grados variables de disfunción diastólica (21).

Todos estos cambios, la hipertrofia ventricular, el incremento de las presiones sistólica y diastólica y la prolongación de la eyección llevan a un incremento de la demanda de oxígeno. En consecuencia, el miocardio se encontrará en situación de potencial isquemia, que agrava todavía más la disfunción ventricular (21).

4.6. PRESENTACIÓN CLÍNICA

La estenosis aórtica puede permanecer asintomática durante años, especialmente si se instaura de manera progresiva. Los síntomas típicos de debut de la estenosis son fundamentalmente tres: la angina, el síncope y la insuficiencia cardíaca. Como se puede apreciar estas formas de presentación no son patognomónicas de la valvulopatía aórtica, sino que pueden estar presentes en otras de patologías relacionadas con el aparato cardiovascular. Por este motivo, es de vital importancia la realización de un

buen diagnóstico diferencial, tanto a través de la anamnesis y la exploración física del paciente como por medio de la realización de pruebas complementarias. Todas estas consideraciones serán abordadas en el apartado de Diagnóstico (21).

La angina en este contexto aparece típicamente con el esfuerzo y se reduce con el reposo. Es debida a un aumento desproporcionado de las necesidades miocárdicas de oxígeno. En el caso de que se presente enfermedad coronaria significativa concomitante, la clínica de la angina puede ser mucho más florida (21).

El síncope suele estar relacionado con el esfuerzo físico, al igual que la angina. Se ha señalado que su origen podría ser multifactorial. En algunos casos se puede producir por la dificultad para aumentar el gasto cardíaco en respuesta al ejercicio y a la vasodilatación producida por el mismo. En otras ocasiones el origen del síncope puede ser por la existencia de alteraciones del ritmo por patologías concomitantes como la fibrilación auricular o arritmias ventriculares o por alteraciones en la conducción, como bloqueos aurículo-ventriculares. En estos casos el síncope se manifiesta mayoritariamente en reposo.

En la estenosis aórtica, especialmente severa, se produce vasodilatación normal de la circulación musculoesquelética con el ejercicio, pero la estrechez de la válvula impide que el gasto cardíaco aumente de forma efectiva. La consecuencia de esto. Es un desequilibrio entre estos dos componentes que conduce a la caída de la presión arterial. Esta hipotensión conduce a hipoperfusión cerebral, que es el responsable último de que se produzca el síncope (21).

La disnea es el síntoma que aparece de forma más tardía. Es de evolución progresiva y puede presentarse inicialmente con el esfuerzo. En casos avanzados puede aparecer en reposo, e incluso acompañarse de edema pulmonar (21).

La supervivencia del paciente se ve reducida con la aparición de estos síntomas, especialmente si no se resuelve la estenosis. Se estima que el promedio de vida es de dos años cuando aparece la disnea, de tres cuando aparece el síncope y de cinco años cuando se desarrolla la angina de pecho (21).

En los artículos revisados, el síntoma predominante al momento del diagnóstico fue la disnea de esfuerzo, evidenciado en 5 de los artículos (6, 12, 15, 23, 25). A mayores, en uno de estos artículos, el paciente había padecido también angina y episodios de síncope (6).

4.7. DIAGNÓSTICO

Como se ha expuesto a lo largo de los resultados, la patología cardiológica más frecuente en el contexto de alcaptonuria es la estenosis aórtica. Por este motivo, tanto en este apartado como en el sucesivo (Tratamiento) se aborda con mayor detalle el diagnóstico y tratamiento de la valvulopatía aórtica, en concreto de la estenosis aórtica.

En los artículos revisados, en 12 de ellos se utilizaba como principal método diagnóstico la ecocardiografía. En uno de los artículos no se especificaron los métodos por los que se obtenía el diagnóstico (18). A mayores, en 9 de los 12 artículos se realizó también valoración de las arterias coronarias por medio de una coronariografía. En 5 de ellos no se encontraron alteraciones significativas (2, 12, 15, 23, 24), en dos se demostró estenosis de la descendente anterior izquierda (5, 25) y en otro se encontró calcificación leve de las arterias coronarias (6). En uno de los artículos se menciona la realización de esta técnica, pero sin especificar los resultados.

En la serie publicada por Phornphutkul et al., para la determinación de posible presencia de calcificación en las arterias coronarias se empleó la TAC (7).

A pesar de que las técnicas diagnósticas son la manera más eficaz y precisa de diagnosticar las valvulopatías, no se deben olvidar los aspectos básicos de la entrevista médica que, aunque más sencillos y menos precisos resultan cruciales en la orientación diagnóstica del paciente. En relación a esta idea solo uno de los artículos hace referencia a la exploración física y auscultación del paciente, que resultan compatibles con el diagnóstico de estenosis aórtica severa (5).

En el diagnóstico de la valvulopatía aórtica ocrónica, se recomienda el mismo procedimiento que en la valvulopatía de cualquier otra etiología. Se resumen a continuación las recomendaciones recogidas en las Guías Europeas de Cardiología (20).

4.7.1. Exploración física

La exploración física en la valvulopatía aórtica supone una parte muy importante del diagnóstico. En lo que respecta a las mediciones de la presión arterial, esta puede ser normal o encontrarse disminuida. En la exploración de los pulsos periféricos, aunque no siempre está presente, es altamente específico de la estenosis aórtica el pulso *parvus et tardus*, también conocido como pulso anácroto, que se caracteriza por tener una amplitud disminuida (*parvus*) y una velocidad de ascenso lenta (*tardus*). En ausencia de alteraciones del ritmo concomitantes, este pulso será regular y rítmico.

4.7.2. Auscultación cardíaca

Además de una buena anamnesis, una de las partes más importante de la exploración física en la patología valvular es la auscultación cardíaca. En la estenosis aórtica el signo auscultatorio más importante es un soplo cardíaco de características bien definidas y que se exponen a continuación. Se trata de un soplo mesosistólico de eyección con pico medio-tardío. Localizado en el segundo espacio intercostal, en el borde esternal derecho (foco aórtico) y que característicamente puede irradiarse a las carótidas por el borde esternal izquierdo, al hueco supraesternal e incluso al ápex cardíaco. La forma clásica de este soplo es habitualmente romboidal, creciente-decreciente (*crescendo-diminuendo*) y variable según el grado de estenosis. La intensidad del soplo puede medirse en grados, como se indica en la tabla, varía mucho de individuo a individuo y no siempre se correlaciona con la gravedad de la clínica. Habitualmente es fuerte, con frémito (grado IV/VI o mayor). El tono suele ser medio y de carácter áspero, a veces más musical en el ápex cardíaco, dando lugar a un fenómeno que se conoce como disociación estetoacústica de Gallavardin. En este contexto, se podría confundir con el soplo de insuficiencia mitral, por lo que resulta muy importante un buen diagnóstico diferencial y el empleo de pruebas complementarias (se comentarán en el siguiente apartado). Hay que recordar que, en el caso de tratarse de una insuficiencia mitral, el soplo se irradiaría característicamente hacia la axila izquierda, cosa que no ocurre en el caso de la estenosis aórtica.

Tabla 7. Clasificación de Levine de los soplos cardíacos según su intensidad.

Grado	Descripción
I	Muy tenue, se ausculta solo con maniobras especiales
II	Claramente audible con auscultación, pero sólo en el foco aórtico
III	Audible con el fonendoscopio en toda la región precordial
IV	Ruidoso. Frémito palpable
V	Muy ruidoso. Frémito palpable. Puede ser escuchado con el fonendoscopio alejado de la piel
VI	Muy ruidoso. Frémito palpable. Audible sin Fonendoscopio.

Paradójicamente el segundo ruido (R2) puede desdoblarse y la intensidad del componente aórtico disminuye con la gravedad de la estenosis. Puede aparecer un cuarto ruido cardíaco (R4), que se asocia a mayor gravedad.

Es importante saber que hay ciertas maniobras que se pueden aplicar y que modifican las características de la auscultación del soplo de estenosis aórtica. Las maniobras que incrementan el volumen sistólico, como colocarse en cuclillas o la liberación de la maniobra de Valsalva, aumentan la intensidad del soplo, mientras que aquellas que aumentan la postcarga, como la bipedestación o las maniobras de Valsalva, reducen la intensidad del soplo.

Se describen alteraciones en la auscultación en dos de los artículos revisados (5, 22). En uno de ellos se describe la presencia de un soplo sistólico grado II/VI en el borde esternal derecho (22). En el otro, el soplo es sistólico de grado III/VI en el segundo espacio intercostal a nivel del borde esternal sugestivo de estenosis aórtica (5).

4.7.3. Pruebas complementarias

4.7.3.1. Radiografía de tórax

Es la prueba más básica y a menudo no aporta datos altamente específicos de patología valvular. En general se pueden observar signos de crecimiento ventricular izquierdo, hipertensión venocapilar, calcificación valvular, dilatación de aorta ascendente.

De todas maneras, a pesar de que la radiografía no aporta datos demasiado concluyentes las guías de práctica clínica recomiendan realizarla a todos los pacientes con sospecha o diagnóstico de estenosis aórtica.

En ninguno de los artículos consultados se llevó a cabo la realización de una radiografía de tórax para evidenciar patología cardiovascular. Los estudios radiográficos se limitaron al estudio de las alteraciones del aparato esquelético.

4.7.3.2. Electrocardiograma

En general se debe realizar un electrocardiograma a todo paciente con sospecha o diagnóstico de estenosis aórtica.

Los resultados del electrocardiograma presentan una alta variabilidad interpaciente y se correlacionan con la gravedad de la valvulopatía subyacente. En general, los hallazgos asociados con mayor frecuencia a la estenosis aórtica son signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda y alteraciones del ritmo.

Dos de los artículos revisados comentan alteraciones en el ECG (2, 5). En ambos casos los pacientes estaban en ritmo sinusal. En uno de ellos se evidenció un bloqueo aurículo-ventricular de primer grado (5). En el otro caso, la alteración presente era un bloqueo bifascicular de rama derecha e izquierda (2).

4.7.3.3. Ecocardiografía

Después de la exploración física y una anamnesis exhaustiva, las Guías indican que la ecocardiografía es la técnica complementaria más importante tanto en el diagnóstico de la valvulopatía como en la evaluación de su severidad (20).

En la valoración ecocardiográfica se debe evaluar no sólo la viabilidad e indicaciones de una intervención específica, sino también la morfología valvular, el grado de calcificación de las valvas, la función del ventrículo izquierdo y el grosor de su pared. Es importante determinar si existen otras valvulopatías concomitantes o enfermedad aórtica. También existen una serie de factores pronósticos que se deben estimar para que la valoración sea completa y correcta, como son los índices de dilatación y función del ventrículo izquierdo, la presión arterial pulmonar (PAP) y la función del ventrículo derecho (20).

En general, el método preferido es la ecografía transtorácica (ETT), por ser menos invasiva para el paciente y más sencilla de realizar para el técnico. De todas maneras, se puede realizar una ecografía transesofágica (ETE) en aquellas situaciones en las que las condiciones para realizar la ETT no sean óptimas por las características de la ventana acústica disponible.

Los criterios ecográficos para la definición de estenosis aórtica se resumen en la **Tabla 8**. De todas maneras, se puede afirmar que una estenosis aórtica se considera severa cuando el área valvular es menor a 1 cm² o el gradiente medio trasvalvular sistólico es mayor de 40 mmHg.

Tabla 8. Criterios ecocardiográficos de severidad en estenosis aórtica. Tabla elaborada a partir de los datos obtenidos de referencia (20)

Estenosis aórtica	Leve	Moderada	Severa
Criterios cuantitativos			
Gradiente transvalvular máximo	<40 mmHg	40-80 mmHg	≥ 80 mmHg
Velocidad máxima flujo aórtico	< 3 m/s	3-4 m/s	≥ 4 m/s
Gradiente transvalvular medio	<25 mm Hg	25-40 mmHg	≥ 40 mmHg
Área valvular aórtica	>1 cm ²	1-1,5 cm ²	< 1 cm ²

En la figura, obtenida de las Guías Europeas de Cardiología, se explica con mayor detalle cuál debe ser el abordaje para la evaluación correcta y completa de los pacientes con sospecha de estenosis aórtica (20).

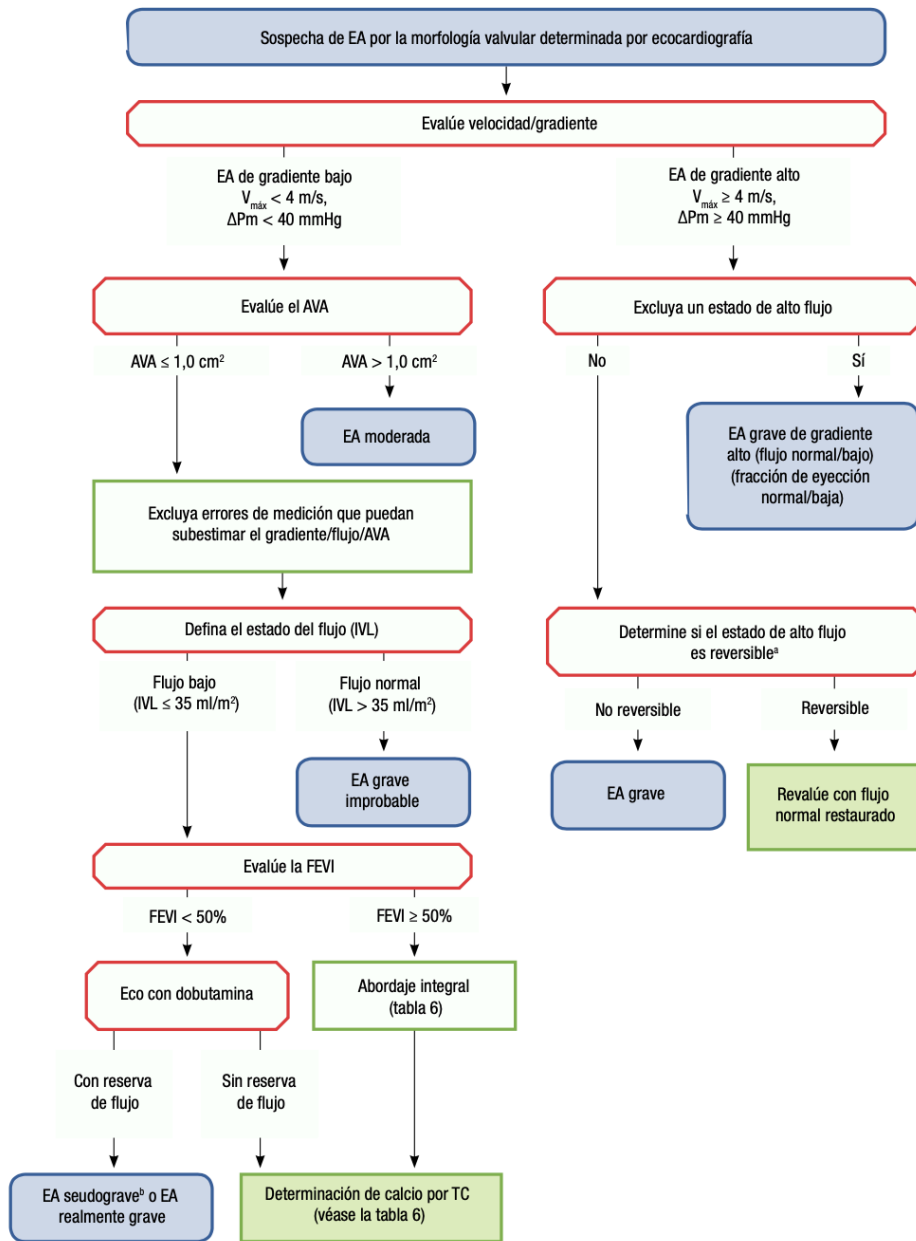


Figura 23. Abordaje integral del paciente con sospecha de estenosis aórtica para la evaluación de la gravedad de la valvulopatía. AVA= área valvular aórtica. EA: estenosis aórtica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IVL: índice de volumen-latido; TC: tomografía computarizada; Vmax: velocidad pico transvalvular; ΔPm: gradiente medio de presión transvalvular.

Se realizó ecocardiografía en nueve de los estudios revisados (2, 4-6, 12, 15, 23-25). En todos ellos se describen alteraciones compatibles con los criterios ecográficos de estenosis aórtica severa, excepto en uno, donde la estenosis es de grado moderado (24). En todos ellos, el estudio de la función ventricular resultó ser normal. En la **Tabla 9**, adjunta abajo, se resumen los hallazgos encontrados.

Tabla 9. Resumen de los hallazgos ecocardiográficos recogidos en los artículos revisados.

Autor	Año de publicación	Hallazgos
Hangaishi et al.(24)	1998	– Estenosis aórtica moderada (gradiente medio=65 mmHg)

Erek et al. (12)	2004	<ul style="list-style-type: none"> - Estenosis aórtica severa (A=0,4 cm²; gradiente=65 mmHg) - Insuficiencia mitral grado III/IV - FEVI conservada
Fisher et al. (2)	2004	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertrofia ventricular izquierda
Steger et al. (15)	2011	<ul style="list-style-type: none"> - Estenosis aórtica severa (A=0,45 cm²; gradiente máximo=65 mmHg; gradiente medio=45 mmHg) - FEVI conservada
Hiruyoshi et al. (5)	2013	<ul style="list-style-type: none"> - Estenosis aórtica severa (A=0,8 cm²; gradiente máximo=86 mmHg; gradiente medio=67 mmHg) - FEVI conservada (79%)
Atalay et al. (23)	2015	<ul style="list-style-type: none"> - Estenosis aórtica severa (A=0,5 cm²; gradiente=55mmHg) - Insuficiencia mitral grado IV/IV - FEVI conservada
Schuuring et al. (25)	2016	<ul style="list-style-type: none"> - Estenosis aórtica severa (A=0,6 cm²; gradiente=80 mmHg) - Hipertrofia ventricular izquierda - FEVI conservada
De Cima et al. (4)	2018	<ul style="list-style-type: none"> - Estenosis aórtica severa (gradiente máximo=83 mmHg; gradiente medio=53 mmHg) - Insuficiencia mitral moderada - Dilatación aorta ascendente (d=44 mm) - FEVI conservada
Selvakumar et al. (6)	2018	<ul style="list-style-type: none"> - Estenosis aórtica severa (A=0,91 cm²; gradiente máximo=82 mmHg; gradiente medio=50 mmHg) - FEVI conservada (65%)

4.7.3.4. Otras pruebas no invasivas

4.7.3.4.1. Ergometría

El objetivo principal de esta prueba es provocar la aparición de síntomas objetivos en pacientes asintomáticos en condiciones basales. También resulta muy útil para estratificar el riesgo de estenosis aórtica. Es importante puntualizar que en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática esta prueba está contraindicada. (20)

4.7.3.4.2. TAC/RMN

En el caso de que los resultados obtenidos mediante ecocardiografía no sean concluyentes, se podrá recurrir a estas pruebas de imagen para completar el estudio. Se recomienda la realización de RMN para evaluar la severidad de las lesiones valvulares, así como los volúmenes ventriculares, la función sistólica y las posibles anomalías presentes en el tejido miocárdico o la aorta ascendente.

La TAC queda reservada para la evaluación de la gravedad de la enfermedad valvular, siendo especialmente útil en presencia de estenosis aórtica. Es especialmente importante en aquellos pacientes en los que se esté considerando tratamiento de la patología valvular mediante TAVI. También es de utilidad para descartar enfermedad coronaria en pacientes con riesgo bajo de aterosclerosis.

En la serie de casos descrita por Phornphutkul et al. (7), se realizó una TAC a los 64 pacientes participantes en el estudio para determinar la presencia o ausencia de calcificación coronaria.

4.7.3.5. Pruebas invasivas

4.7.3.5.1. Estudio hemodinámico

Las guías recomiendan realizarlo solo cuando las pruebas no invasivas no resulten concluyentes. En el caso de que exista una presión pulmonar elevada, se recomienda confirmar los datos obtenidos por ecocardiografía mediante la determinación invasiva.

4.7.3.5.2. Coronariografía

Está indicada sólo en aquellos casos en los que se planee una intervención quirúrgica. Se realiza fundamentalmente para descartar o diagnosticar la presencia de enfermedad coronaria concomitante y así poder tratarla en la misma intervención si procede. Aunque en la **Figura 24** adjunta se recogen todas las indicaciones, se podría decir que, por normal general se recomienda la revascularización miocárdica en todos los pacientes que tengan una estenosis coronaria mayor o igual al 70% del diámetro con un nivel de evidencia IC, mientras que en aquellos que tienen una estenosis entre el 50 y el 70%, también se puede considerar, pero con un nivel de evidencia IIaC. (20)

Indicaciones para la revascularización miocárdica

Se recomienda la CABG para pacientes con una indicación primaria de cirugía aórtica/mitral y de estenosis coronaria $\geq 70\%$ del diámetro ^e	I	C
Debe considerarse la CABG para pacientes con una indicación primaria de cirugía valvular aórtica/mitral y una estenosis coronaria $\geq 50-70\%$ del diámetro	IIa	C
Debe considerarse la ICP para pacientes con una indicación primaria para TAVI y estenosis coronaria $> 70\%$ del diámetro en segmentos proximales	IIa	C
Debe considerarse la ICP para pacientes con una indicación primaria de intervención percutánea de válvula mitral y estenosis coronaria $> 70\%$ del diámetro en segmentos proximales	IIa	C

Figura 24. Indicaciones para la revascularización miocárdica en pacientes diagnosticados de valvulopatías.

Se describe la realización de cateterismo cardíaco en ocho de los artículos revisados (4-6, 12, 15, 22, 23, 25). Entre los hallazgos descritos, dos reportan calcificación coronaria leve (5, 6) y uno estenosis de la descendente anterior (25). Otros cinco no describen alteraciones coronarias significativas (4, 12, 15, 22, 23)

4.8. TRATAMIENTO

El tratamiento de la estenosis aórtica habitualmente se realiza por medio de un reemplazo valvular aórtico en el que se extrae la válvula nativa dañada y se coloca una prótesis en su lugar, o bien por cirugía abierta o a través de un catéter por vía arterial. Existen diferentes tipos de prótesis valvulares, la clasificación más sencilla para diferenciarlas es aquella basada en el material del que están hechas las válvulas protésicas. En función de esto, las podemos clasificar en válvulas mecánicas y válvulas biológicas.

La elección del tipo de válvula cardíaca todavía debe investigarse en los pacientes con alcaptonuria. La mayoría de los pacientes se someten a AVR con una válvula mecánica. No se conocen datos de la recurrencia de ocnosis en prótesis biológicas. Actualmente se considera que la elección de válvula mecánica o biológica debe estar guiada por las guías que se aplican a la población general. (5)

La evidencia relacionada con el tipo de válvula protésica que se debe escoger es limitada. Se desconoce si la alcaptonuria acelera la degradación del material protésico, aunque algunos autores consideran que es posible que el pigmento ocnótico degenera la prótesis y por este motivo recomiendan el uso de prótesis mecánicas (4, 6, 12, 23). Se precisarían estudios prospectivos detallados para determinar cuál es la mejor opción para el recambio valvular.

En la revisión de casos llevada a cabo por Phornphutkul et al. solo tres individuos habían sido intervenidos por AVR, sin especificar el tipo de prótesis implantada (7). En el resto de los estudios revisados, se aprecia una clara predominancia de las prótesis biológicas sobre las mecánicas, si bien en la mayoría de los casos no se especifican los motivos de esta elección o se hace en base a las preferencias personales del paciente. En la **Tabla 10** se resumen los artículos consultados y las medidas aplicadas.

Tabla 10. Resumen de las medidas terapéuticas adoptadas en los artículos revisados.

Autores	Año de publicación	Tipo de válvula	Motivos de elección
Hangaishi et al. (24)	1998	Bioprótesis (Carpentier-Edwards)	No especificados
Erek et al. (12)	2004	Bioprótesis	Edad del paciente
Steger et al. (15)	2011	Bioprótesis (Medtronic-Mosaic Ultra Porcine de 21mm)	
Hiroyoshi et al. (5)	2013	Bioprótesis	Preferencias del paciente
Atalay et al. (23)	2015	Prótesis mecánica	Probable degeneración de bioprótesis
Schuuring et al. (25)	2016	Bioprótesis	No especificados
Tourmousoglou et al. (18)	2017	Prótesis mecánica	No especificados
De Cima et al. (4)	2018	Bioprótesis aórtica (Trifecta St. Jude Medical nº 21) Bioprótesis mitral (Carpentier-Edwards)	No especificados
Selvakumar et al.(6)	2018	Bioprótesis	Edad Preferencias del paciente

Podemos concluir que, como no existe consenso entre los autores sobre la prótesis más adecuada en los casos de estenosis aórtica en alcaptonuria, la elección de la prótesis estará determinada por dos factores: las recomendaciones recogidas en las guías específicas y las preferencias personales de cada paciente. En nuestro caso, debemos tomar como referencia las Guías ESC/EACTS 2017 sobre el tratamiento de las valvulopatías (20).

La cirugía en la estenosis aórtica severa estará indicada con cualquiera de los síntomas clásicos: angina de pecho, síncope o disnea. En la estenosis aórtica severa asintomática, la sustitución valvular está indicada cuando la FEVI sea menor del 50% o en pacientes que presenten los siguientes factores de riesgo: rápida progresión de la gravedad de la estenosis en seguimiento, calcificación muy intensa de la válvula, estenosis muy grave (pico de velocidad >5,5m/s) o PSAP mayor de 60mmHg. Se puede

considerar también si existen cifras de BNP marcadamente elevadas o respuesta hipotensiva en la prueba de esfuerzo. En la figura se resume el algoritmo de indicación quirúrgica.

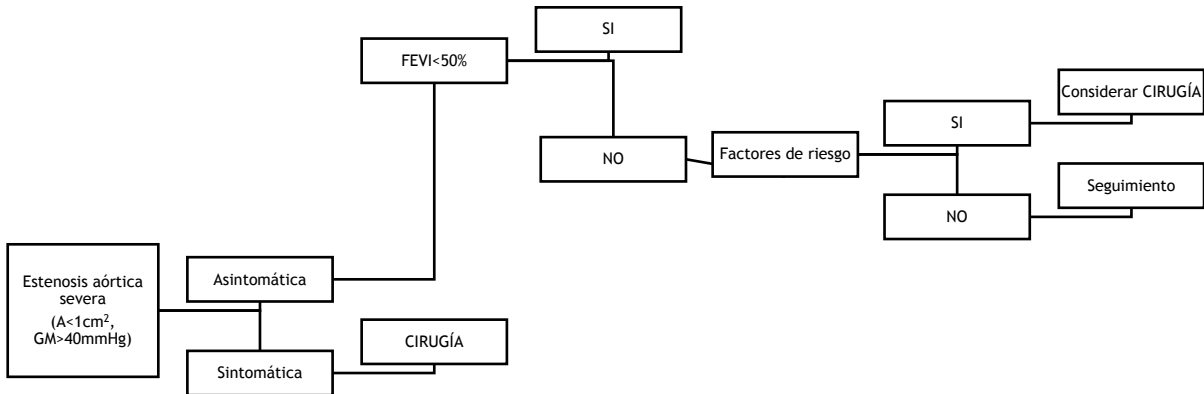


Figura 25. Indicación quirúrgica en estenosis aórtica adaptada de la referencia (20).

En lo que respecta al tipo de intervención, en adultos las guías recogen que el tratamiento de elección en estenosis aórtica severa es el reemplazo por una prótesis. Este se puede realizar por cirugía abierta o mediante el implante de una prótesis por vía percutánea (TAVI). En pacientes asintomáticos con indicación quirúrgica y sintomáticos con bajo riesgo quirúrgico (menores de 75 años sin comorbilidades) se prefiere la cirugía abierta. La TAVI se reserva únicamente para aquellos pacientes sintomáticos con riesgo quirúrgico alto o muy alto, siendo la vía femoral de elección siempre que sea posible. En la Figura se resume el algoritmo terapéutico.

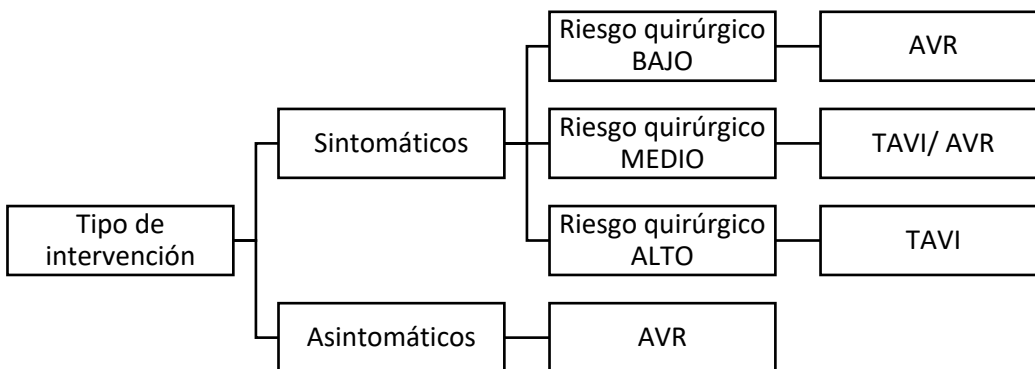


Figura 26. Técnica de preferencia en la estenosis aórtica.

Una vez establecidos los criterios de inclusión y exclusión para el tratamiento quirúrgico, el siguiente punto a resolver es la elección del tipo de válvula que se va a implantar. Según las guías, se debe evaluar el riesgo hemorrágico relacionado con la anticoagulación y tromboembolia de las válvulas mecánicas frente al riesgo de deterioro estructural de las bioprótesis. Además, siempre se tendrán en cuenta las preferencias y el estilo de vida de los pacientes.

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el implante de una prótesis mecánica de acuerdo con el deseo del paciente bien informado, siempre que no haya contraindicaciones para la anticoagulación a largo plazo ^c	I	C
Se recomienda el implante de una prótesis mecánica en pacientes con riesgo de deterioro estructural de la válvula acelerado ^d	I	C
Debe considerarse el implante de una válvula mecánica en pacientes con tratamiento anticoagulante debido a la presencia de una prótesis mecánica en otra posición valvular	IIa	C
Debe considerarse el implante de una prótesis mecánica en pacientes menores de 60 años para prótesis aórtica y de 65 años para prótesis mitral ^e	IIa	C
Debe considerarse el implante de una prótesis mecánica en pacientes con una esperanza de vida razonable ^f para los que una reoperación valvular en el futuro sería de alto riesgo	IIa	C
Puede considerarse el implante de una prótesis mecánica en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante indefinidamente debido al alto riesgo de tromboembolias ^g	IIb	C

Figura 27. Recomendaciones de elección de prótesis aórtica o mitral mecánica. Obtenida de la referencia (20).

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda una bioprótesis de acuerdo con el deseo del paciente bien informado	I	C
Se recomienda una bioprótesis cuando una anticoagulación de buena calidad sea improbable (por problemas de adherencia, falta de disponibilidad) o esté contraindicada debido a un riesgo alto (hemorragia mayor previa, comorbilidades, negación del paciente, problemas de adherencia, estilo de vida, ocupación)	I	C
Se recomienda una bioprótesis en casos de reoperación por trombosis de prótesis valvular mecánica a pesar de un buen control de la anticoagulación a largo plazo	I	C
Debe considerarse el implante de una bioprótesis en pacientes con baja probabilidad o bajo riesgo quirúrgico de una futura reoperación valvular	IIa	C
Debe considerarse el implante de una bioprótesis para mujeres jóvenes que prevean gestar	IIa	C
Debe considerarse el implante de una bioprótesis para los pacientes mayores de 65 años si es en posición aórtica o mayores de 70 si es en posición mitral o para pacientes con una esperanza de vida ^c más corta que la durabilidad estimada de la bioprótesis ^d	IIa	C

Figura 28. Recomendaciones de elección de prótesis aórtica o mitral biológica. Obtenida de la referencia (20).

Las recomendaciones específicas se recogen en las figuras adjuntas. De todas maneras, a grandes rasgos se podría decir se prefiere el uso de prótesis mecánicas en todos los casos, salvo que existan contraindicaciones. Esto es debido a que las válvulas biológicas se deterioran a mayor velocidad que las mecánicas, lo que implica una reintervención quirúrgica, con todos los riesgos que ellos conlleva. Se podría decir que las prótesis biológicas se recomiendan sobre las mecánicas cuando los pacientes tienen alguna contraindicación para el tratamiento anticoagulante, en el caso de mujeres jóvenes con deseo genésico incompleto o en pacientes cuya expectativa de vida sea inferior a la duración de la prótesis.

5. Conclusiones

Las conclusiones de ese Trabajo de Fin de Grado y del caso clínico publicado se enumeran a continuación.

Las dimensiones epidemiológicas de la afectación cardiovascular en la alcaptonuria no se conocen con exactitud debido a que son infrecuentes. La estructura que se afecta con más frecuencia es la válvula aórtica y la patología más prevalente es la estenosis aórtica.

El factor más relacionado con el desarrollo de síntomas cardiovasculares es la edad, siendo esta patología infrecuente antes de la quinta década de la vida. No existen diferencias significativas entre sexos. Aunque la patogénesis no es bien conocida, se concluye que podría estar relacionada con el depósito de pigmento ocrónico en el tejido conectivo.

A nivel valvular, el pigmento ocrónico produce calcificación y fibrosis de los velos valvulares, responsables de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. El pigmento habitualmente se acumula de forma más marcada en el ápex de las valvas y la base de las hojas. El depósito de pigmento se observa mayoritariamente en el espacio extracelular, aunque también se han descrito depósitos en fibroblastos y macrófagos.

La presentación clínica de esta etiología es idéntica a las estenosis aórticas de otras etiologías. El dato más característico es el soplo sistólico rudo que ausculta en foco aórtico e irradia a las carótidas, cuando es severo. En pacientes sintomáticos, el síntoma más frecuente es la aparición de disnea de severidad variable. Otras manifestaciones menos frecuentes y de mayor gravedad son el síncope, la insuficiencia cardíaca o la angina de esfuerzo.

Al ser una enfermedad de tan baja prevalencia, no existen unas guías de actuación específicas para esta patología en cuanto al diagnóstico y tratamiento. Por este motivo, las medidas adoptadas son equivalentes a aquellas que se aplican en estenosis aórticas de otras etiologías y que se encuentran recogidas en las Guías Españolas y Europeas de Cardiología (20). En cuanto al diagnóstico, se puede establecer un primer diagnóstico de sospecha basado en la exploración física y más concretamente en la auscultación cardíaca. El diagnóstico de certeza se establece en base a los resultados obtenidos en la realización de un estudio ecocardiográfico.

En cuanto al tratamiento, se recomienda intervenir quirúrgicamente a todos los pacientes que cumplan los criterios establecidos en las Guías. La intervención se realiza preferentemente por vía abierta, quedando la vía percutánea reservada a casos concretos. No existe evidencia suficiente para recomendar un tipo de prótesis sobre otra, aunque se prefiere la utilización de las prótesis mecánicas sobre las biológicas. Actualmente se recomienda elegir la prótesis en función de las características clínicas y las preferencias personales del paciente.

El caso clínico descrito por nosotros ejemplifica y apoya las conclusiones expuestas en los apartados anteriores.

ANEXO I: Apresentação de um caso de uma paciente com alcaptonuria

ISSN - 0873 - 7215



REVISTA PORTUGUESA DE

CIRURGIA CARDIO-TORÁCICA E VASCULAR

Volume 27 - N.º 2 - April - June 2020

EDITORIALS

- Cardiac surgeons against the COVID-19 pandemic.
- Global impact of the COVID 19 Pandemic in Portuguese Thoracic Surgery.
- The impact of COVID-19 pandemic in the management of a Vascular Surgery Department.

COMMENTS

- COVID-19 - Crisis Management in Lung Cancer Surgery.
- Thrombocytopenia after Perceval prosthesis implantation – still a mystery.
- Rare and Unpredictable inflammatory myofibroblastic tumor.
- New directions for the management of dual antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing non-cardiac surgery

ORIGINAL ARTICLES

- Platelet count drop after rapid deployment aortic valve implantation.
- Protocol for a perioperative approach to patients with coronary stents undergoing non-cardiac surgery.
- Differences in anthropometric measures between critical limb ischemia and intermittent claudication.

REVISTA PORTUGUESA DE CIRURGIA CARDIO-TORÁCICA E VASCULAR

Indexada no Index Medicus e MEDLINE
(Rev Port Cir Cardiorac Vasc)

ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE CIRURGIA CARDIO-TORÁCICA E VASCULAR
FUNDADA EM 1984

CORPOS GERENTES

DIREÇÃO

Presidente
Adelino Leite-Moreira
Vice-Presidente
Gonçalo Cabral
Secretário-Geral
Álvaro Laranjeira Santos
Tesoureiro
José Carlos Vidoedo
Vogais
Miguel Guerra
Pedro Amorim
Pedro Almeida

CONSELHO FISCAL

Presidente
José Pedro Neves
Vogais
Cristina Rodrigues
João Monteiro e Castro

ASSEMBLEIA GERAL

Presidente
José Teixeira
Secretário
Gonçalo Coutinho
Vogal
Manuel Fonseca

A Revista Portuguesa de Cirurgia Cardio-Torácica e Vascular publica quatro números anuais, cada número avulso custa € 10,00. A assinatura para Portugal e Espanha é de € 40,00.

A assinatura para Angola, Brasil, Cabo-Verde, Guiné, Moçambique e S. Tomé é de USA \$35. Para os outros países é de USA \$40.

Para os sócios da Sociedade Portuguesa de Cirurgia Cardio-Torácica e Vascular, da Sociedade Portuguesa de Cirurgia e da Sociedade Portuguesa de Cardiologia a distribuição é gratuita.

The Revista Portuguesa de Cirurgia Cardio-Torácica e Vascular publishes four annual numbers, each number cost € 10,00.

The annual subscription for Portugal and Spain is € 40,00. The Annual subscription for Angola, Brasil, Cabo-Verde, Guiné, Moçambique and S. Tomé is USA \$35. For the other countries is USA \$40.

For the members of the Portuguese Society of Cardio Thoracic and Vascular Surgery, Surgery and Cardiology the distribution is free.

REVISTA PORTUGUESA DE CIRURGIA
CARDIO-TORÁCICA E VASCULAR 2012
Publicação Trimestral
Tiragem deste número: 7500 exemplares
ISSN - 0873-7215
Depósito Legal nº60310/93

Sublinhado

Publicação e Publicidade Simultânea
Rua Paul de Vries nº 10, 1.º andar - Pólo 8
1600-371 LISBOA
Tel: +351 21 251 81 80



EDITOR-CHEFE

Miguel Guerra

CO-EDITOR

João Monteiro e Castro

EDITORES ASSOCIADOS

Nuno Carvalho Guerra (Cirurgia Cardíaca), Cristina Rodrigues (Cirurgia Torácica),
Marina Dias Neto (Angiologia e Cirurgia Vascular)

CORPO REDATORIAL

Cirurgia Cardiorotáica

Álvaro Laranjeira, Cristina Rodrigues, Gonçalo Coutinho, Javier Galego, Jorge Casanova,
José Miranda, Nuno Costa, Pedro Antunes, Rui Rodrigues

Cirurgia Vascular

Andreas Nicolaides, Augusto Ministro, Diogo Cunha e Sá, Emanuel Dias, João Vasconcelos,
João Rocha Neves, Leonor Vasconcelos, Luís Antunes, Michael Perrin, Paulo Dias, Pedro Almeida,
Pedro Martins, Ricardo Gouveia, Timmy Toledo, Roberto Chiesa,

Outras Áreas

Ana Fonte Boa, André Lourenço, Cármen Brás Silva, Francisca Saraiva, Helena Donato, Hugo Vilela,
Inês Falcão Pires, João Carlos Winck, João Viterbo, Manuela Vieira, Ricardo Fontes Carvalho,
Roberto Roncon de Albuquerque Jr.

CONSELHO CIENTÍFICO

Cirurgia Cardiorotáica

Adelino Leite Moreira, Ângelo Nobre, David Prieto, Fernando Martelo, Francisco Félix, João Carlos Mota,
João Cravino, João Rodrigues, José Fragata, José Pedro Neves, José Roquete, Jorge Cruz, Luís Vouga,
Manuel Guerreiro, Manuel Pedro Magalhães, Miguel Abecassis, Miguel Guerra, Miguel Sousa Uva,
Paulo Pinho, Pedro Bastos, Pedro Magalhães, Teresa Godinho

Cirurgia Vascular

Alexandra Canedo, Américo Dinis da Gama, Amílcar Mesquita, António Assunção, António Simões,
Carlos Sarmento, Duarte Medeiros, João Albuquerque e Castro, João Monteiro e Castro,
Germano do Carmo, João Almeida Pinto, José Fernando Teixeira, José França, Luís Mota Capitão,
Manuel Fonseca, Maria Emília Fonseca, Marina Dias Neto, Nuno Dias, Nuno Meireles,
Oliveira Santos, Óscar Gonçalves, José A. Pereira Albino, R. Roncon de Albuquerque, Rui Almeida

CONSELHO CIENTÍFICO INTERNACIONAL

Andrew Nicolaides, Carlos Vaquero, Claudio Muneretto, Christoph A. Nienaber, Diego Gonzalez Rivas,
Francesco Maisano, Francesco Spinelli, Frank Vermassen, Hence Verhagen, Ignacio Lojo,
Jean Paul de Vries, Jorge Fernandez Noya, José Galbis Carvajal, Martin Bjorck, Marzia Lugli,
Nilo Javier Mosquera Arochena, Oscar Maleti, Roberto Chiesa, Tomasa Centella, Vicent Riambau

Normas de Publicação - www.spctv.pt

Propriedade e Administração: Sociedade Portuguesa de Cirurgia Cardio-Torácica e Vascular
Instituto Bento da Rocha Cabral - Calçada Bento da Rocha Cabral, 14 - 1250-047 Lisboa, Portugal - manuscripts@spctv.pt

CONTENTS

PRESIDENT'S MESSAGE	A SPCCTV em tempos de pandemia. <i>Adelino Leite-Moreira</i>	65
EDITORIALS	Cardiac surgeons against the COVID-19 pandemic. <i>Miguel Guerra</i>	67
	Global impact of the COVID 19 Pandemic in Portuguese Thoracic Surgery Centres. <i>Cristina Rodrigues, João Maciel</i>	69
	The impact of COVID-19 pandemic in the management of a Vascular Surgery Department. <i>António Pereira-Neves, João Rocha-Neves, Marina Dias-Neto, Alfredo Cerqueira, José Fernando-Teixeira</i>	73
EDITORIAL COMMENTS	COVID-19 - Crisis Management in Lung Cancer Surgery. <i>Susana Lareiro, Miguel Guerra</i>	75
	Thrombocytopenia after Perceval prosthesis implantation – still a mystery. <i>Paulo Neves</i>	77
	Rare and Unpredictable inflammatory myofibroblastic tumor. <i>Fernando Barata, Denny Marques, Ana Figueiredo</i>	79
	New directions for the management of dual antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing non-cardiac surgery <i>Catarina Celestino</i>	81
REVIEW ARTICLES	Chest wall trauma surgery - Review. <i>Rita Barata, Cristina Rodrigues, Ana Rita Costa, Daniel Cabral</i>	83
ORIGINAL ARTICLES	Platelet count drop after rapid deployment aortic valve implantation. <i>André Sena, Ricardo Ferreira, Mariana Nobre, Hugo Ferreira, Nádia Junqueira, Tiago Velho, Joana Silva, João Gonçalves, Nuno Guerra, Ricardo Pereira, Ângelo Nobre</i>	91
	Protocol for a perioperative approach to patients with coronary stents undergoing non-cardiac surgery. <i>Andreia Borrego, Gerson Cruz, Luís Duarte, Ângela Alves, Pedro Canas, Ricardo Bernardo</i>	97
	Definitive treatment of primary spontaneous pneumothorax. <i>Eva Brysch, João Gonçalves, Ricardo Ferreira, André Sena, Francisco Freitas, Paula Monteiro, Ângelo Nobre, Cristina Bárbara</i>	105

AORTIC VALVE REPLACEMENT IN ALKAPTONURIC OCHRONOSIS

Elisa Landín Rey¹, Amparo Martínez Monzonís², Aurora Baluja³, José M. Suárez Peñaranda⁴, Angel L. Fernández¹

¹Service of Cardiac Surgery. University Hospital. Department of Surgery and Medico-Surgical Specialities. School of Medicine. University of Santiago de Compostela, Spain

²Service of Cardiology. University Hospital, Santiago de Compostela, Spain

³Service of Anesthesiology. University Hospital, Santiago de Compostela, Spain

⁴Service of Pathology. University Hospital Santiago de Compostela, Spain

*Contacto Autor: angelluis.fernandez@usc.es

Abstract

Alkaptonuria is an autosomal recessive inborn error of metabolism of the aromatic amino acids. Deficiency of the homogentisate 1,2-dioxygenase leads to an increased blood and urinary concentration of homogentisic acid resulting in a slow accumulation of its oxidation products in the connective tissues (ochronosis). The most common clinical manifestation of ochronosis is arthropathy whereas cardiac involvement is very infrequent. We report the case of a patient with ochronotic involvement of the aortic valve who underwent a valve replacement. Some aspects of pathogenesis, and treatment are discussed.

INTRODUCTION

Alkaptonuria is a rare autosomal recessive inborn error of metabolism of aromatic amino acids caused by a deficiency of homogentisate 1,2-dioxygenase (HGO) activity. The deficiency of HGO activity has been linked to chromosome 3q21-q23 with over 80 mutations discovered. The inability to break down the homogentisic acid (HGA) leads to the accumulation of HGA and its oxidized product benzoquinone in various tissues and fluids. Cell damage results from the deposition of a melanin-like pigment - a polymerized form of benzoquinone with high affinity for connective tissues- leading to characteristic bluish-black pigmentation known as ochronosis.^{1,2}

The birth prevalence of alkaptonuria is estimated at around 1/250.000 to 1/1000.000 individuals. The condition is more common in the Dominican Republic and Slovakia where it affects up to 1 in 19.000 individuals.¹

Alkaptonuria causes a triad of HGA aciduria, ochronotic connective tissue pigmentation and degenerative arthritis of axial and peripheral joints. Alkaptonuric ochronosis of the cardiovascular system is rare. The heart valves, aorta, endocardium, pericardium and coronary arteries may be affected, with the aortic valve more frequently involved.^{1,2}

We report the case of a patient with alkaptonuric ochronosis of the aortic valve who underwent a bioprosthetic valve replacement.

CASE REPORT

A 71-year old woman with symptomatic severe aortic valve stenosis was referred to our Cardiac Surgery Unit. The previous history included congenital deafness, thyroid adenoma, bilateral hip joint and right knee replacement. She had been diagnosed with alkaptonuria six years before. The urinary excretion rate of HGA was 6098 mg/24h (upper normal limit 10mg/24h).

On admission physical examination revealed a bluish-black pigmentation of the sclerae and ears (figure 1). An electrocardiogram displayed a sinus rhythm and left ventricular hypertrophy. A chest x-ray revealed cardiomegaly and calcification of intervertebral discs. A transthoracic echocardiogram confirmed the presence of calcified aortic valve stenosis with a maximum/mean gradient of 95/60 mmHg respectively. The preoperative coronary angiogram demonstrated the absence of coronary lesions.

She underwent an aortic valve replacement under cardiopulmonary bypass. During the operation a tricuspid aortic valve with bluish-black leaflets could be observed. The intima of the aortic root and ascending aorta were also black pigmented (figure 2). A 21 mm Mitroflow 12A pericardial bioprosthesis (Sorin, Milan, Italy) was implanted in the supra-annular position.

The resected aortic leaflets were calcified, thickened and bluish-black pigmented being these findings more marked in the aortic than in the ventricular face. The edge of the cusps was relatively free of degenerative changes



	Differences in anthropometric measures between critical limb ischemia and intermittent claudication.	111
	<i>Joana Ferreira, Jacinta Campos, Sandrina Braga, Pedro Sousa, João Simões, Celso Carrilho, Alexandra Canedo, Amílcar Mesquita</i>	
CASE REPORTS	Right ventricular outflow tract pseudo-aneurysm after reconstruction with small intestinal submucosal (CorMatrix) patch – a word of caution.	117
	<i>Carolina Rodrigues, Rui Cerejo, Rui Rodrigues, Eugénia Pinto, José Fragata</i>	
	Aortic valve replacement in alkaptonuricochronosis.	121
	<i>Elisa Landín Rey, Amparo Martínez Monzonis, Aurora Baluja, José M. Suárez Peñaranda, Angel L. Fernández</i>	
	Morestin Syndrome: Beyond thoracic trauma.	125
	<i>Adriana Watts Soares, Paulo Veiga Oliveira, Beatriz Lopes, Diogo Albergaria, Susana Ourô, Rui Maio</i>	
	Unusual behavior of a lung inflammatory myofibroblastic tumour.	129
	<i>Daniel Cabral, Cristina Rodrigues, Teresa Almodovar, Analisa Ribeiro, Leonor Mota, Francisco Félix</i>	
	Lung necrosis after paraffin aspiration.	131
	<i>Ana Rita Costa, João Silva, Rita Barata, João Eurico Reis, Paulo Calvinho</i>	
	Penetrating trauma to the axillary artery.	135
	<i>Pedro Pinto Sousa, Miguel Lobo, Alexandra Canedo</i>	
	Renal artery aneurysm: a neverland entity?	139
	<i>Luis Loureiro</i>	
IMAGES IN MEDICINE	Aberrant trajectory of a central venous cateter.	141
	<i>Jânia Pacheco, Marta Coelho, Maria Alexandra Almeida Resende</i>	
	Aberrant pleural plaques.	143
	<i>Daniel Cabral, Carolina Torres, Cristina Rodrigues, Francisco Félix</i>	
	Aortic anastomotic aneurysm after infra-renal grafting.	145
	<i>Mário Moreira, Luís Antunes, Joana Moreira, Gabriel Anacleto</i>	
	Portal and mesenteric venous gas and intestinal pneumatosis – radiological signs of mesenteric ischemia.	147
	<i>Catarina Longras, Sandrina Figueiredo Braga, Sara Aleixo, Ricardo Moreira</i>	

AORTIC VALVE REPLACEMENT IN ALKAPTONURIC OCHRONOSIS

Elisa Landín Rey¹, Amparo Martínez Monzonís², Aurora Baluja³, José M. Suárez Peñaranda⁴, Angel L. Fernández¹

¹Service of Cardiac Surgery. University Hospital. Department of Surgery and Medico-Surgical Specialities. School of Medicine. University of Santiago de Compostela, Spain

²Service of Cardiology. University Hospital, Santiago de Compostela, Spain

³Service of Anesthesiology. University Hospital, Santiago de Compostela, Spain

⁴Service of Pathology. University Hospital Santiago de Compostela, Spain

*Contacto Autor: angelluis.fernandez@usc.es

Abstract

Alkaptonuria is an autosomal recessive inborn error of metabolism of the aromatic amino acids. Deficiency of the homogentisate 1,2-dioxygenase leads to an increased blood and urinary concentration of homogentisic acid resulting in a slow accumulation of its oxidation products in the connective tissues (ochronosis). The most common clinical manifestation of ochronosis is arthropathy whereas cardiac involvement is very infrequent. We report the case of a patient with ochronotic involvement of the aortic valve who underwent a valve replacement. Some aspects of pathogenesis, and treatment are discussed.

INTRODUCTION

Alkaptonuria is a rare autosomal recessive inborn error of metabolism of aromatic amino acids caused by a deficiency of homogentisate 1,2-dioxygenase (HGO) activity. The deficiency of HGO activity has been linked to chromosome 3q21-q23 with over 80 mutations discovered. The inability to break down the homogentisic acid (HGA) leads to the accumulation of HGA and its oxidized product benzoquinone in various tissues and fluids. Cell damage results from the deposition of a melanin-like pigment - a polymerized form of benzoquinone with high affinity for connective tissues- leading to characteristic bluish-black pigmentation known as ochronosis.^{1,2}

The birth prevalence of alkaptonuria is estimated at around 1/250.000 to 1/1000.000 individuals. The condition is more common in the Dominican Republic and Slovakia where it affects up to 1 in 19.000 individuals.¹

Alkaptonuria causes a triad of HGA aciduria, ochronotic connective tissue pigmentation and degenerative arthritis of axial and peripheral joints. Alkaptonuric ochronosis of the cardiovascular system is rare. The heart valves, aorta, endocardium, pericardium and coronary arteries may be affected, with the aortic valve more frequently involved.^{1,2}

We report the case of a patient with alkaptonuric ochronosis of the aortic valve who underwent a bioprosthetic valve replacement.

CASE REPORT

A 71-year old woman with symptomatic severe aortic valve stenosis was referred to our Cardiac Surgery Unit. The previous history included congenital deafness, thyroid adenoma, bilateral hip joint and right knee replacement. She had been diagnosed with alkaptonuria six years before. The urinary excretion rate of HGA was 6098 mg/24h (upper normal limit 10mg/24h).

On admission physical examination revealed a bluish-black pigmentation of the sclerae and ears (figure 1). An electrocardiogram displayed a sinus rhythm and left ventricular hypertrophy. A chest x-ray revealed cardiomegaly and calcification of intervertebral discs. A transthoracic echocardiogram confirmed the presence of calcified aortic valve stenosis with a maximum/mean gradient of 95/60 mmHg respectively. The preoperative coronary angiogram demonstrated the absence of coronary lesions.

She underwent an aortic valve replacement under cardiopulmonary bypass. During the operation a tricuspid aortic valve with bluish-black leaflets could be observed. The intima of the aortic root and ascending aorta were also black pigmented (figure 2). A 21 mm Mitroflow 12A pericardial bioprosthesis (Sorin, Milan, Italy) was implanted in the supra-annular position.

The resected aortic leaflets were calcified, thickened and bluish-black pigmented being these findings more marked in the aortic than in the ventricular face. The edge of the cusps was relatively free of degenerative changes



Figure 1 Ochronotic pigmentation of the ear cartilage and the sclera.

(figure 3). The microscopic examination revealed nodular calcification, fibrosis, hyalinization and ochronotic dark pigment deposition (figure 4). The patient needed postoperative prolonged mechanical ventilation. Three weeks later she was discharged in good condition. Regular postoperative follow-up visits demonstrated absence of structural valve deterioration until nine years later when the patient died because of a respiratory infection.

DISCUSSION

Cardiac involvement in alkaptonuria is a rare event that not only affects the aortic valve but may also involve the mitral and pulmonary valves, endocardium, pericardium, aorta and coronary arteries.^{2,3,4} The life expectancy of patients with alkaptonuria is not significantly reduced

although aortic valve involvement may be life-threatening and worsen the prognosis.¹

It has been suggested that the slow extracellular accumulation of ochronotic pigment in the aortic valve may stimulate an inflammatory response with progressive dystrophic calcification and fibrosis leading to valve stenosis.^{2,5} It is important to note that pigment deposition in the aortic valve may be influenced by intravascular pressure and turbulence as we could observe in our case.^{4,6}

Alkaptonuria is mostly asymptomatic in early life with arthropathy and heart valve symptoms appearing in the latter decades of life. The prevalence of aortic stenosis in alkaptonuria increases with age affecting around 70% of patients over of 60 years old¹. In contrast, the prevalence of coronary artery disease is not increased by alkaptonuria.^{2,4}

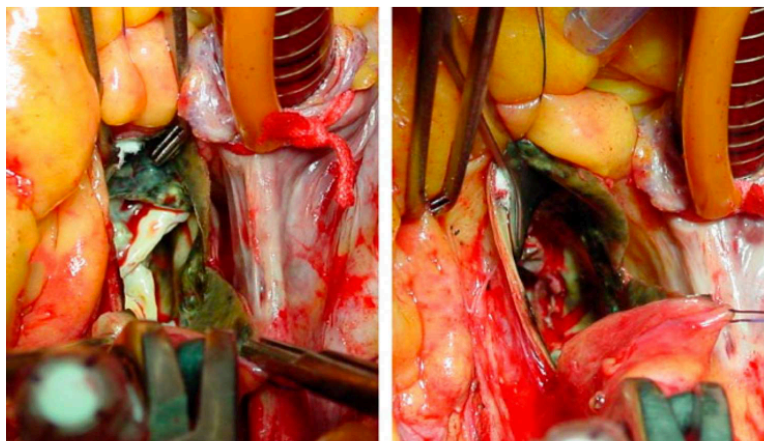


Figure 2 Black ochronotic pigmentation of the aortic valve (A) and aortic intima after valve resection (B).

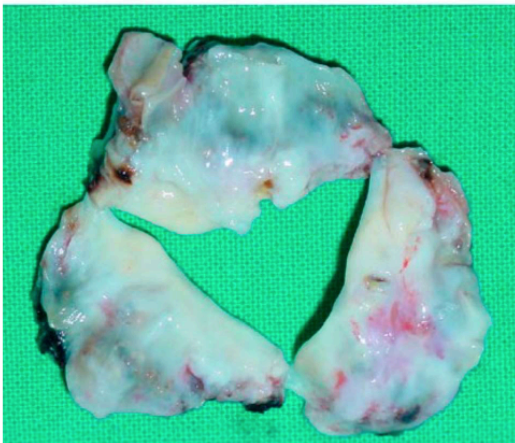


Figure 3 Massive calcification of the aortic leaflets with ochronotic pigmentation. A) Aortic view. B) Ventricular view.

The choice of the heart valve prosthesis to use in patients with alkaptonuria is under discussion. It has been suggested that bioprostheses may be exposed to the benzoquinones deposition as in native tissue, thus adversely affecting prosthesis longevity. However the recurrence of ochronosis in bioprosthetic valves has not been reported.^{6,7}

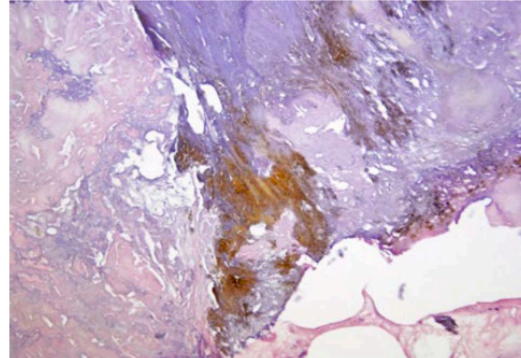


Figure 4 Histologic examination showing hyalinization, fibrosis and ochre-colored pigment (ochronosis) deposition in the aortic valve leaflets (hematoxylin and eosin x200).

REFERENCES

1. Phornphutkul C, Introne WJ, Perri MB et al. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med* 2002; 347: 2111-21.
2. Helliwell TR, Gallagher JA, Ranganath L. Alkaptonuria. A review of surgical and autopsy pathology. *Histopathology* 2008; 53: 503-12.
3. Schuurin MJ, Delemarri B, Keyhan-Falsafi AM, van der Bilt IA. Mending a darkened heart. Alkaptonuria discovered during aortic valve replacement. *Circulation* 2016; 133: e444-e445.
4. Atalay A, Gocen U, Bastur Y, Kozanoglu E, Yaliniz H. Ochrotonic involvement of the aortic and mitral valves. *Texas Heart Ins J* 2015; 42: 84-86
5. Hangaishi M, Taguchi J, Ikari Y et al. Aortic valve stenosis in alkaptonuria. *Circulation* 1998; 98: 1148-49.
6. Hiroyoshi J, Saito A, Panthee N et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis caused by alkaptonuria. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 1076-1079.
7. Thakur S, Markman P, Cullen H. Choice of valve prosthesis in a rare clinical condition: aortic stenosis due to alkaptonuria. *Heart Lung Circ* 2013; 22: 870-872.

Índice de figuras

FIGURA 1. Distribución geográfica de los casos actuales de alcaptonuria	13
FIGURA 2. Mutaciones del gen HGO detectadas	14
FIGURA 3. Ruta metabólica implicada en el desarrollo de alcaptonuria	15
FIGURA 4. Gráfico que representa la ruta metabólica del HGA en alcaptonuria y sus repercusiones en el organismo.....	18
FIGURA 5. Muestra de orina antes (A) y después (B) de añadir hidróxido de sodio	19
FIGURA 6. Radiografía simple de abdomen con grave calcificación de los discos intervertebrales. D, prótesis de cadera.....	20
FIGURA 7. Cálculo prostático en paciente con alcaptonuria	22
FIGURA 8. Radiografía simple anteroposterior de pelvis con colecciones de cálculos prostáticos.....	22
FIGURA 9. Ejemplos de afectación auricular	23
FIGURA 10. Ejemplos de afectación auricular	23
FIGURA 11. Alteraciones oculares presentes en paciente con alcaptonuria	23
FIGURA 12. Alteraciones oculares presentes en paciente con alcaptonuria	23
FIGURA 13. Pigmentación ocrónica en válvula aórtica (A) y en la íntima de la aorta tras resección de la válvula (B).....	24
FIGURA 14. Resultados análisis de tablas vitales de Kaplan-Meier con respecto a la afectación valvular y la calcificación coronaria.....	30
FIGURA 15. Pigmento presente en los anillos del cartílago traqueal.	32
FIGURA 16. Superficies articulares del codo pigmentadas.....	32
FIGURA 17. Tejido cartilaginoso radial con pigmentación difusa.	34
FIGURA 18. Muestra de fibrocartílago con pigmentación granular obtenida del hombro.	34
FIGURA 19. Pigmentación granular predominantemente pericondrial en cartílago traqueal	34
FIGURA 20. Calcificación masiva de las valvas aórticas con pigmentación ocrónica	
FIGURA 21. Hialinización, fibrosis y depósito de pigmento ocre (ocronosi) en una muestra de velos de válvula aórtica	35
FIGURA 22. A, aspecto interno del árbol carotídeo con pigmento principalmente en la región del seno carotídeo. B, aorta abdominal pigmentada. C. Corte transversal de aorta con pigmentación de la adventicia.....	36
FIGURA 23. Abordaje integral del paciente con sospecha de estenosis aórtica para la evaluación de la gravedad de la valvulopatía.	41
FIGURA 24. Indicaciones para la revascularización miocárdica en pacientes diagnosticados de valvulopatías.....	43

FIGURA 25. Indicación quirúrgica en estenosis aórtica	45
FIGURA 26. Técnica de preferencia en la estenosis aórtica.	45
FIGURA 27. Recomendaciones de elección de prótesis aórtica o mitral mecánica.....	46
FIGURA 28. Recomendaciones de elección de prótesis aórtica o mitral biológica.....	46

Índice de tablas

TABLA 1. Resumen de las principales localizaciones del pigmento ocrónico en las estructuras articulares	20
TABLA 2. Diferencias entre artropatía ocrónica periférica y osteoartritis	21
TABLA 3. Diferencias radiográficas entre espondilitis anquilosante y espondiloartropatía ocrónica.	21
TABLA 4. Resumen de alteraciones cardiovasculares en los estudios consultados	28
TABLA 5. Resumen de las teorías etiopatológicas de la disfunción valvular	31
TABLA 6. Resumen de los resultados obtenidos en el análisis de los estudios consultados	32
TABLA 7. Clasificación de Levine de los soplos cardíacos según su intensidad.	38
TABLA 8. Criterios ecocardiográficos de severidad en estenosis aórtica	40
TABLA 9. Resumen de los hallazgos ecocardiográficos recogidos en los artículos revisados	41
TABLA 10. Resumen de las medidas terapéuticas adoptadas en los artículos revisados.	44

6. Bibliografía

1. Young HH. Calculi of the Prostate Associated with Ochronosis and Alkaptonuria. *J Urol*. 1944;51(1):48-58.
2. Fisher AA, Davis MW. Alkaptonuric ochronosis with aortic valve and joint replacements and femoral fracture: a case report and literature review. *Clin Med Res*. 2004;2(4):209-15.
3. Mistry JB, Bukhari M, Taylor AM. Alkaptonuria. *Rare diseases (Austin, Tex)*. 2013;1:e27475-e.
4. de Cima S, Rodríguez-Esteban Á, Mencía P, Junceda S, Albaiceta GM. Un caso raro de valvulopatía causada por alcaptonuria. *Cirugía Cardiovascular*. 2018;25(1):38-40.
5. Hiroyoshi J, Saito A, Panthee N, Imai Y, Kawashima D, Motomura N, et al. Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis Caused by Alkaptonuria. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(3):1076-9.
6. Selvakumar D, Sian K, Sugito S, Singh T. Ochronosis of the aortic valve. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10:E332-E4.
7. Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, Bernardini I, Murphey MD, Fitzpatrick DL, et al. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med*. 2002;347(26):2111-21.
8. Helliwell T, Gallagher J, Ranganath L. Alkaptonuria - A review of surgical and autopsy pathology. *Histopathology*. 2008;53:503-12.
9. Porfirio B. Orphanet: Alcaptonuria: Orphanet; 2014
10. Yulys Carolina Redondo M, Cristina Muñoz O, Tatiana Alvarado C. Alcaptonuria: un error innato del metabolismo que desafía la práctica clínica pediátrica. *Pediatría*. 2017;50(4).
11. A cure for AKU- DevelopAKU University of Cambridge: AKU Society; 2019
12. Ereik E, Casselman FR, Vanermen H. Cardiac ochronosis: valvular heart disease with dark green discoloration of the leaflets. *Tex Heart Inst J*. 2004;31(4):445-7.
13. Craide FH, Fonseca JSBMD, Mariano PC, Fernandez NM, Castro CGCd, Mene YdSL. Alkaptonuria--case report. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2014;89(5):799-801.
14. Kenny D, Ptacin MJ, Bamrah VS, Almagro U. Cardiovascular Ochronosis: A Case Report and Review of the Medical Literature. *Cardiology*. 1990;77(6):477-83.
15. Steger CM. Aortic valve ochronosis: a rare manifestation of alkaptonuria. *BMJ Case Rep*. 2011;2011.
16. Liu W, Prayson RA. Dura Mater Involvement in Ochronosis (Alkaptonuria). *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2001;125(7):961-3.
17. Salazar Ponce R, Londoño P J, Reyes S E, Varela R P, Bautista M WA, Guzmán V CM, et al. Ochronosis: descripción de dos casos familiares, reseña histórica y revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2011;18(4):304-10.
18. Tourmousoglou C, Nikoloudakis N, Pitsis A. Aortic Valve Stenosis in Alkaptonuria. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2017;103(6):e557.
19. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*. 2010;135(11):507-11.
20. Baumgartner AmdGdTH, Falk V, Bax JJ, Bonis MD, Hamm C, Holm PJ, et al. Guía ESC/EACTS 2017 sobre el tratamiento de las valvulopatías. *Rev Esp de Cardiol*. 2018;71(2):110.e1-e47.
21. Argente H, Álvarez ME. *Semiología Médica. Fisiopatología, semiotecnia y propedéutica. Enseñanza-aprendizaje centrada en la persona*. 2 ed. Panamericana M, editor. Buenos Aires, Argentina 2013. 1632 p.
22. Roser M, Möller J, Komoda T, Knosalla C, Stawowy P. Alkaptonuric aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2007;29(4):444.
23. Atalay A, Gocen U, Basturk Y, Kozanoglu E, Yaliniz H. Ochronotic involvement of the aortic and mitral valves in a 72-year-old man. *Tex Heart Inst J*. 2015;42(1):84-6.
24. Hangaishi M, Taguchi J, Iraki Y, Ohno M, Kurowaka K, Kotsuka Y, et al. Aortic valve stenosis in Alkaptonuria. *AHA Journal*. 1998;2.

25. Schuurin MJ, Delemarre B, Keyhan-Falsafi AM, van der Bilt IA. Mending a Darkened Heart: Alkaptonuria Discovered During Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 2016;133(12):e444-5.