

## L'ochronose : à propos de deux cas familiaux

Mohamed Younes, A Mansour, F. Neffati\*, Saoussen Zrour, Ismail Béjia, A. Ben Amor\*, Mongi Touzi, MF. Najjar\*, Naceur Bergaoui.

Service de Rhumatologie CHU Monastir, Tunisie.

\* Laboratoire de Biochimie et de toxicologie, CHU Monastir, Tunisie  
University of Monastir

M. Younes, A Mansour, F. Neffati, S. Zrour, I. Béjia, A. Ben Amor, M. Touzi, MF. Najjar, N. Bergaoui.

M. Younes, A Mansour, F. Neffati, S. Zrour, I. Béjia, A. Ben Amor, M. Touzi, MF. Najjar, N. Bergaoui.

L'ochronose : à propos de deux cas familiaux

Ochronosis: report of two familial cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°02) : 188 - 191

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°02) : 188 - 191

### R É S U M É

**Prérequis :** L'ochronose ou alcaptonurie, est une maladie héréditaire autosomique récessive rare. Elle est due à l'absence de l'acide homogentisique-oxydase conduisant à l'accumulation d'acide homogentisique dans les tissus.

**But :** Rapporter une nouvelle observation d'alcaptonurie

**Observation :** Il s'agit d'un homme âgé de 49 ans consulte pour des lombalgies chroniques de type mécanique évoluant depuis 4 ans d'aggravation progressive associées à des gonalgies bilatérales. Il est marié de sa cousine et père de 4 filles, ses parents sont cousins germains. L'examen clinique trouve une hyperpigmentation cutanée et une raideur lombaire. Le bilan biologique montre une créatininémie à 190  $\mu\text{mol/L}$  et une vitesse de sédimentation  $<10$  mm. La radiographie standard objective des calcifications discales dorsolombaires étagées, des ponts inter-somatiques antérieurs et des signes de gonarthrose bilatérale sans signes de chondrocalcinose articulaire. Le diagnostic d'alcaptonurie a été suspecté devant le noircissement des urines à la lumière et confirmé par le dosage de l'alcaptonurie. Le patient a été traité symptomatiquement. L'enquête familiale a révélé l'atteinte de sa fille de la même maladie avec la notion de noircissement des urines. Elle est âgée de 12 ans et elle est asymptomatique sur le plan ostéoarticulaire.

**Conclusion :** L'alcaptonurie est à l'origine d'une arthropathie dégénérative pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel. Le diagnostic précoce et le dépistage de cette erreur innée du métabolisme par analyse moléculaire et étude génétique prennent alors un grand intérêt, notamment pour le conseil génétique.

### S U M M A R Y

**Background :** Ochronosis of alkaptonuria is a rare hereditary autosomal recessive disease in which there is an absence of homogentisic acid oxidase resulting in accumulation of homogentisic acid in tissues.

**Aim:** To report a new case of alkaptonuria

**Case report :** A 49-year-old man had been followed for 4 years for chronic lombalgia and arthropathy of two knees. He is married to his cousin and father of 4 girls. His parents are also cousins. The clinical examination has found a cutaneous pigmentation and a lumbar stiffness. At biological checking, creatinemia was at 190  $\mu\text{mol/L}$  and there are not inflammatory indicators. The radiography have shown a discal dorsolumbar calcifications, anterior inter somatic bridges and bilateral arthritis of knees without articular chondrocalcinosis. The diagnosis of ochronosis have been suspected and confirmed by the blackness of urine and the dosage of alkaptonuria. The patient has been treated symptomatically. Familial investigation have revealed that his daughter suffered from the same disease with the notion of blackness of urine. She is 12 year old and she's asymptomatic on the osteoarticular level.

**Conclusion:** Alkaptonuria causes a degenerative arthropathy which can endanger functional prognosis. Early diagnosis and scanning of this innate error of metabolism by genetic study play a fundamental interest, especially for molecular and genetic advisement.

### Mots-clés

Ochronose ; alcaptonurie, diagnostic ; traitement.

### Key- words

Ochronosis; alkaptonuria; diagnosis; treatment.

L'ochronose, ou alcaptonurie, est une maladie héréditaire autosomique récessive rare touchant entre 1/250000 et 1/1million naissances [1]. Elle est due à une absence de l'acide homogentisique-oxydase (EC 1.13.11.5) sur la voie de catabolisme de la phényl-alanine et de la tyrosine conduisant à l'accumulation dans les tissus d'acide homogentisique (alcaptone) [1, 2]. Des cas d'ochronose exogène par argyrisme ou par exposition prolongée à la lévodopa, à l'hydroquinone, aux phénols, au mercure et l'acide picrique ont été rapportés [1-3]. Le diagnostic positif est basé sur la triade : arthrite dégénérative en particulier les calcifications discales étagées intéressant essentiellement le rachis lombaire, la pigmentation ochronotique et le noircissement des urines à la lumière [4-7]. La confirmation diagnostique est obtenue par le dosage de l'acide homogentisique urinaire [3].

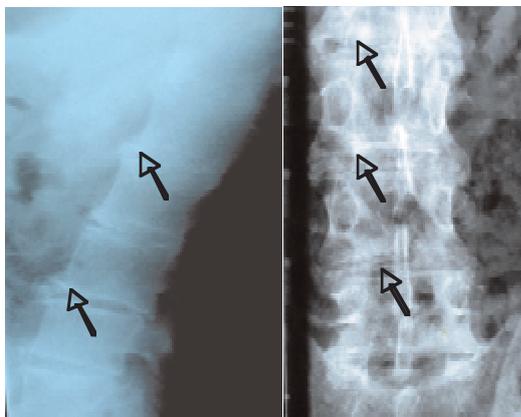
Le traitement est essentiellement symptomatique. Cependant, la nitisinone a montré récemment une diminution de l'acide homogentésique [8].

## OBSERVATION

Nous rapportons le cas d'un homme âgé de 49 ans, aux antécédents marqués par une hypertension artérielle, une hypertriglycéridémie et une insuffisance rénale chronique d'origine interstitielle confirmée par ponction biopsie rénale en 1998. Il consulte pour des lombalgies chroniques de type mécanique évoluant depuis 4 ans avant son admission d'aggravation progressive, associées à des gonalgies bilatérales. Il est marié à sa cousine et père de 4 filles, ses parents sont cousins germains.

Son état général est bien conservé, mais nous avons noté une hyperpigmentation cutanée surtout au niveau du nez, des oreilles et des plis avec des sclérotiques brun-bleuâtres. Il a un rachis lombaire raide avec perte de la lordose physiologique. Le bilan biologique a montré une créatininémie à  $190 \mu\text{mol/L}$  et une vitesse de sédimentation  $< 10 \text{ mm}$ . La radiographie du rachis a objectivé des calcifications discales dorsolombaires étagées et des ponts inter-somatiques antérieurs (figure 1). La radiographie des genoux a montré des signes de gonarthrose bilatérale sans signes de chondrocalcinose articulaire.

**Figure 1** : Radiographies du rachis lombaire (face et profil) : calcifications discales étagées (flèches).



Le diagnostic d'ochronose a été suspecté et confirmé le noircissement des urines à la lumière (figure 2) et par la valeur élevée de l'alcaptonurie. Le patient a reçu un traitement symptomatique à base d'antalgiques avec une amélioration partielle des lombalgies et des gonalgies. La relecture des lames de la ponction biopsie rénale n'a pas montré des dépôts de pigment ochronotique. L'échographie rénale a montré deux reins de taille normale avec mauvaise différenciation cortico-sinusale et présence de 3 calculs caliciels infra centimétriques au rein gauche. L'échographie cardiaque, pratiquée dans le cadre du retentissement de la maladie, était sans anomalies.

**Figure 2** : Noircissement des urines de patient à l'air ambiant et à la lumière



L'enquête familiale a révélé l'atteinte de sa fille de la même maladie avec la notion de noircissement des urines. Elle est âgée de 12 ans et asymptomatique sur le plan ostéoarticulaire. La radiographie du rachis et des 2 genoux est sans anomalies. La recherche d'acide homogentisique dans les urines est revenue positive.

## DISCUSSION

L'alcaptonurie fait partie des maladies du catabolisme de la tyrosine, et caractérisée par un déficit de l'activité de l'homogentisate 1,2-dioxygénase dans le foie et les cellules tubulaires rénales proximales à l'origine d'une accumulation dans tous les tissus conjonctifs et une élimination urinaire accrue de l'acide homogentisique et de son métabolite oxydé, l'acide acétique benzoquinone. Ce dernier, en se polymérisant, se transforme en un pigment proche de la mélanine à l'origine de la coloration noirâtre des urines exposées à la lumière, est une pigmentation des tissus cartilagineux [5].

Comme toute maladie autosomique récessive, l'alcaptonurie est plus fréquente dans les familles consanguines comme cela est souvent le cas dans les pays du Maghreb et aussi dans nos 2 cas familiaux (père et descendant) issus d'un mariage consanguin [2, 6]. Une prédominance masculine de l'ordre de 60% a été rapportée [2, 6].

La triade caractéristique de cette pathologie est formée par :

- Le noircissement des urines à l'air libre secondaire à l'oxydation de l'acide homogentisique ou suite à l'adjonction d'un sel de plomb dans les urines. Ce signe est capital pour le diagnostic et permet de suspecter la maladie dès la naissance [9] ou au jeune âge comme c'était le cas de notre patiente. Cette propriété chimique particulièrement spectaculaire est directement liée à l'augmentation de l'excrétion urinaire d'acide homogentisique : 3 à 7 g /24 h, normalement indétectable chez les sujets sains. Ainsi, le diagnostic biochimique repose sur la chromatographie des acides organiques urinaires [4]. Le dosage de l'acide homogentisique est aussi possible dans le sang même chez le sujet sain utilisant la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse avec dilution isotopique [7, 10].

L'atteinte cutanée se manifeste à partir de l'âge de 30 ans sous forme d'une coloration gris ocre ou bleuâtre de la sclérotique et du pavillon de l'oreille, puis à la peau du nez et des plis comme c'était le cas de notre patient. Cette pigmentation peut être aussi retrouvée au niveau des côtes, du larynx, des cartilages trachéaux, des tendons, des ligaments et des fibrocartilages ainsi que de l'endocarde et de l'intima de l'aorte [1, 4, 11, 12]. L'atteinte articulaire, qui est plus sévère chez les sujets du sexe masculin, apparaît entre 30 et 40 ans et touche en premier lieu le rachis lombosacré simulant une pelvispondylite rhumatismale et évoluant vers l'ankylose puis les grosses articulations (les genoux, les épaules et les hanches) [3, 13, 14]. L'expression radiologique de l'alcaptonurie est proche de celle de l'arthrose associant pincements articulaires et ostéophytes. Le signe fondamental est représenté par les calcifications des disques intervertébraux très caractéristiques de la maladie [1, 2, 6, 13]. Parfois, le diagnostic d'arthropathie ochronotique est évoqué lors d'arthroscopie devant la pigmentation noirâtre du cartilage articulaire [15].

A côté de cette triade caractéristique de l'alcaptonurie, des manifestations viscérales notamment cardiaques et rénales ont été rapportées [1, 4]. Certains auteurs [3] ont constaté une augmentation du risque de maladies cardio-vasculaires. La maladie lithiasique urinaire retrouvée chez notre patient est rare avant l'âge de 30 ans, mais son incidence atteint 100% à 80 ans [1, 2, 6]. La mise en évidence d'une association entre alcaptonurie et insuffisance rénale reste controversée [1, 16]. La néphropathie est d'origine interstitielle avec mise en évidence de dépôts du pigment dans les cellules tubulaires et mésangiales, et la membrane basale [1, 4].

La survenue d'une insuffisance rénale chronique s'accompagne d'une élévation importante des concentrations circulantes de l'acide homogentisique ce qui augmente la destruction des tissus conjonctifs et l'accentuation des dépôts cutanés [1, 2]. Notre patient a bénéficié d'une ponction biopsie du rein révélant une néphropathie interstitielle sans aucune lésion spécifique. Il a été montré aussi que l'acide homogentisique peut induire des anomalies au niveau de l'ADN à l'origine d'une augmentation du risque de certains cancers [17].

La génétique moléculaire permet de commencer l'étude de corrélations génotype-phénotype. La maladie est transmise par un gène unique : le gène HGD localisé sur le bras long du chromosome 3, il est formé de 14 exons et code pour une protéine formée de 445 acides aminés. Les deux premières mutations du gène de l'HGD responsables de l'alcaptonurie chez l'homme ont été décrites en 1996 [2]. Depuis cette date, 71 mutations différentes ont été identifiées chez environ une centaine de patients non apparentés originaires de pays différentes [6, 7, 10].

Le traitement de l'ochronose est essentiellement symptomatique regroupant des antalgiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens et la rééducation fonctionnelle. Certains traitements semblent être bénéfiques sur l'évolution de la maladie notamment une restriction protéique avec un régime pauvre en phénylalanine et en tyrosine en particulier chez les patients âgés de moins de 12 ans. Un régime riche en acide ascorbique a été recommandé même si son efficacité n'a pu être prouvée [1, 4].

La nitisinone, inhibiteur de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase a rapporté récemment la preuve de son efficacité sur la réduction du taux d'acide homogentisique urinaire pouvant atteindre 94% [8]. Cette diminution est au prix d'une élévation des taux de tyrosine qui, à long terme, pourrait favoriser l'induction d'une tyrosinémie aux conséquences oculaires, neurologiques et cutanées incertaines. La destruction articulaire impose souvent un remplacement prothétique des hanches et des genoux entre 45 et 70 ans [13, 15].

L'atteinte valvulaire cardiaque rend souvent nécessaire une valvuloplastie [12]. La transplantation rénale a été proposée dans les cas articulaires sévères destructrices avec une insuffisance rénale terminale pour ralentir la progression de la maladie [18].

---

## CONCLUSION

---

L'ochronose est une maladie métabolique héréditaire rare à l'origine d'une arthropathie dégénérative pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel. Il faut prendre en considération les complications graves comme l'atteinte cardiaque et l'insuffisance rénale. Le diagnostic sera suspecté surtout sur la notion de noircissement des urines avant l'apparition des complications de la maladie notamment articulaires caractéristiques.

Comme toute maladie héréditaire récessive, le dépistage par étude génétique prend alors un grand intérêt, notamment pour le conseil génétique. Le traitement est essentiellement symptomatique, la nitisinone a montré récemment son efficacité sur la diminution du taux d'acide homogentisique.

## Références

1. Chauveau D, Vanderperren B, Tricot L et al. Manifestations rénales des maladies héréditaires du métabolisme chez l'adulte. Flammarion médecine sciences – Actualités néphrologiques. Paris 2004 :119-142.
2. Kuntz D. Ochronose. EMC appareil locomoteur 1999, 14-262-A-10, 4p.
3. Charlín R, Barcaui CB, Kac BK, Soares DB, Rabello-Fonseca R, Azulay-Abulafia L. Hydroquinone-induced exogenous ochronosis: a report of four cases and usefulness of dermoscopy. *Int J Dermatol* 2008; 47:19-23.
4. Adonis-Koffy L, Gonzalès E, Nathanson S, Spodek C, Bensman A. L'alcaptonurie une cause rare de coloration anormale des urines. A propos d'un cas chez le nourrisson. *Arch Pédiatr* 2000 ; 7 : 844-46.
5. Essalmi L, Roncato M, Mermet N et al. Sclérotiques et oreilles brun – bleuâtres. *Rev Med Interne* 2007; 28 : 42-43.
6. Ladjouze-Rezig A, Rodriguez de Cordoba S, Aquaron R. Ochronotic rheumatism in Algeria: clinical, radiological, biological and molecular study-a case study of 14 patients in 11 families. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 284-92.
7. Deutsch JC, Santhosh-Kumar CR. Quantitation of homogentisic acid in normal human plasma. *J Chromatogr Biomed Appl* 1996 ; 677 : 147-51.
8. Suwannarat P, O'Brien K, Perry MB et al. Use of nitisinone in patients with alcaptonuria. *Metabolism* 2005 ; 54 : 719-28.
9. Ferchiou A, Castaing H, Khadraoui S. Alcaptonuria: a case recognized at birth. *Tunis Med.* 1970; 48:397-9.
10. Verma SB. Early detection of alkaptonuria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71:189-91.
11. Ghotkar S, Kuduvalli M, Dihmis W. Ochronosis of the aorta. *Eur J Cardio thorac Surg* 2003; 23: 423.
12. Ereik E, Casselman FR, Vanermen H. Cardiac ochronosis: valvular heart disease with dark green discoloration of the leaflets. *Tex Heart Inst J* 2004; 31:445-7.
13. Shimizu I, Hamada T, Khalpey Z, Miyanishi K, Hara T. Ochronotic arthropathy: pathological evidence of acute destruction of the hip joint. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1189-91.
14. Roblot P, Ramassamy A, Paccalin M, Becq-Giraudon B. Pseudospondylodiscite cervicale révélant une ochronose. *Rev Med Interne* 1997 ; 18 (suppl 2) 241s.
15. Thacker M, Garude S, Puri A. Ochronotic Arthropathy: arthroscopic findings in the shoulder and the knee. *Arthroscopy* 2003 ; E 14-17.
16. Hiraku Y, Yamasaki M, Kawanishi S. Oxidative DNA damage induced by homogentisic acid, a tyrosine metabolite. *FEBS Lett* 1998; 432:13-16.
17. Introne WJ, Phornphutkul C, Bernardini I, Mc Laughlin K, Fitzpatrick D, Ghal WA. Exacerbation of the ochronosis of the alcaptonuria due to renal insufficiency and improvement after renal transplantation. *Mol Genet Metab* 2002; 77: 136-42.
18. Kerimoglu S, Onder C, Aynaci O, Malkoc CH. Hip arthroplasty for ochronosis. *Saudi Med J* 2005; 26:1812-4.