

Nota clínica

Tirosinemia hereditaria tipo I. A propósito de dos observaciones

A. GRANDE, M. MARTÍN, E. NAVA, M. GARCÍA FERNÁNDEZ, O. TERCEIRO, V. SANTAMARTINA, P. GONZÁLEZ

Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Vega. Salamanca.

RESUMEN

Se presentan dos casos de tirosema hereditaria tipo I, uno de los cuales fallece en el curso de una sepsis, antes de iniciarse el tratamiento dietético. El otro, tras ser sometido a dieta baja en tirosina y fenilalanina desde los 2 meses de edad, precisó trasplante hepático a los 7 meses por insuficiencia hepatocelular severa, evolucionando satisfactoriamente en la actualidad, cinco años después del diagnóstico.

Palabras Clave: Tirosinemia. Insuficiencia hepática.

HEREDITARY TYROSINEMIA. A PROPOS OF TWO CASES

ABSTRACT

Two cases of type I hereditary tyrosinemia are presented. One of them died during a sepsis before beginning a dietetic treatment; the other one, after having undergone a low in tyrosine and phenylalanine diet from the age of 2 months, needed a liver transplant at the age of 7 months because of a severe hepatocellular failure and now evolving satisfactorily, after 5 years since the diagnostic was made.

Key Words: Tyrosinemia. Hepatocellular failure.

INTRODUCCIÓN

La tirosinemia hereditaria tipo I es una enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva que se puede presentar de dos formas. Una forma aguda, consistente en la

aparición en las primeras semanas o meses de vida de un estacionamiento ponderal, vómitos, fiebre, diarrea y un olor especial "a coles cocidas", siendo frecuente la presencia de un fallo hepático con hepatomegalia, tendencia a hemorragias, edemas y ascitis. En la forma crónica, al curso más solapado de la insuficiencia hepática se le añade una disfunción tubular renal, una trombopenia y un raquitismo hipofosfatémico, siendo frecuentes en estas formas crónicas los hepatocarcinomas⁽¹⁾.

La carencia enzimática primaria es el déficit de fumarilacetato hidrolasa (FAH), último enzima en la degradación de la tirosina. De esta carencia enzimática se deriva un acúmulo de fumaril y maleil acetoacetato, causantes del daño celular, fundamentalmente hepático y renal, en la tirosinemia. Estas sustancias son compuestos reactivos que no han podido ser identificados en sangre pero sí la succinilacetona, presumiblemente derivada de estos compuestos por reducción y descarboxilación⁽²⁾.

El diagnóstico, pues, se establece por la determinación de la succinilacetona en orina o suero y la demostración del déficit de la FAH en tejido hepático, linfocitos o en cultivo celular de fibroblastos.

Casos clínicos

Caso nº 1:

Lactante de 8 meses, madre primípara, no consanguinidad, parto por cesárea con peso al nacer de 3,600 gr. Criado con lactancia artificial, toma fruta desde el 5º mes y verduras y carne desde el 7º mes; no gluten. Ingresó por presentar desde días antes, irritabilidad, inapetencia y algún vómito. Peso al ingreso, 9.500 y talla 70 cm. Destaca a la

Correspondencia: Antonio Grande Benito. C/Cuesta del Santi-Spiritus 6-8, 5º B 37001 - Salamanca

TABLA I. ANALÍTICA: CASO Nº 1

	6-11	13-11	20-11	4-12	11-12
G.R.	3.600.000	3.700.000	3.910.000		3.430.000
Hb	8,9	9,9	9,1		8,7
Hto	32,9	32,2	32,5		27,4
Leucos	19.700	21.040	8.230		10.980
%Gran.	18	15	19		21
Plaq	199.000	137.000	126.000		72.000
Prot.T.	5,01	5,0	5,6	5,2	
GOT	123	71	95		
GPT	48	21	33		
GGT		48	53	42	
Bi T.	1,23		1,18	1,1	
LDH			538	424	
Amonio		270			
F.A.	1114	1193	1036	917	
Ca	7,41	8,20	8,65	8,3	
P	2,8	2,56	1,94	1,95	
Protmb.		23%	18%	12%	12%
Cefalin		61"	71"	74"	73"
Fibring		55	70		190
Fac. II			8%		6%
V			50%		
VII			12%		7%
X			22%		
Alfa Fetopr.			900mg/ml		
Colinesterasa		(N: 3-900)	3.055		
L. Ascítico (-)				Neumo+Streptoc	
Urino	(-)	(+)Klebs	(-)		
	Aminoácidos Sangre		Aminoácidos en orina		
	mcrmol/L		mcrmol/gr de Cr		
Tirosina		271		697	
Metionina		123		371	
Fenilalanina		344		383	
P. hidroxifenil láctico		Cifras elevadas en orina			
P. hidroxifenil pirúvico		"			
Succinil acetona.		"			
Biopsia hepática:	Cuña hepática en malas condiciones.				

exploración: irritabilidad, ascitis con gran distensión abdominal (p. abdominal 52 cm), edemas en párpados, dorso y

extremidades inferiores, hepatomegalia y tensión arterial elevada: 150/90.

Se establece tratamiento con diuréticos, seroalbúmina y vitamina K, desapareciendo los edemas y normalizando la T.A pero no se corrigen las alteraciones de la coagulación (Tabla I).

La endoscopia digestiva alta, biopsia yeyunal, el fondo de ojo y la ecografía fueron normales. Cifras de ceruloplasmina y alfa-1AT normales. Serología de virus Ebstein-Barr y hepatitis B: negativa. A los 22 días del ingreso se reciben resultados de cromatografía de aminoácidos que sugieren el diagnóstico de tirosinemia. Antes de iniciar dieta con bajo contenido en tirosina y fenilalanina, sufre un nuevo empeoramiento con idénticos signos clínicos que al ingreso (ascitis y edemas) que se acompañan de fiebre y mal estado general. Se aíslan *Klebsiella* en urinocultivo y *Neumococo* en cultivo de líquido ascítico. Fallece a la cuarta semana del ingreso en el curso de cuadro séptico con sangrado digestivo.

No se autoriza necropsia; sólo recogida de cuña hepática que es remitida a estudio enzimático, no pudiéndose efectuar éste por malas condiciones de la muestra.

Caso nº 2

Lactante de 42 días de edad, madre primípara, no consanguinidad. Parto a término, peso 3175 gr, talla 50 cm. Lactancia materna el primer mes; mixta a continuación. Ingresó por apreciar desde las 3 semanas de vida, abdomen distendido. Desde unos días antes del ingreso hinchazón de párpados. Un vómito hemático y orina roja el día del ingreso. A la exploración: peso 4.030 gr. Afectación del estado general, gran distensión abdominal (p. abdominal 40 cm), edemas palpebrales y escrotales, tensión arterial 120/60. Hematuria macroscópica.

Se administra sangre, seroalbúmina, diuréticos y vitamina K, sin que se modificaran los síntomas clínicos (persisten edemas, ascitis). No nuevas hemorragias aunque no se modifican las alteraciones de la coagulación (Tabla II).

A los seis días del ingreso, con un peso de 4.300 gr. y tras conocerse resultados de cromatografía de aminoácidos, se inicia dieta con bajo contenido en tirosina y fenilalanina (3200 AB). Quince días después pesa 3.760 gr., el p. abdominal es de 31 cm., han desaparecido los edemas y la ascitis y persisten alteraciones analíticas de déficit de factores del complejo protrombínico a pesar de recibir varias dosis

TABLA II. ANALÍTICA: CASO N° 2

	15-12-91	17-12	23-12 (Dieta)	30-12	13/1
G.R.	2.570.000*	3.090.000	1.890.000*	3.070.000	3.960.000
Hb	7,7	8,6	6,4	10,3	12,8
Hto	22,4	27,6	17,7	27,8	37,2
VCM	87,4	89,3	93,5	90,7	93,9
Leucos	24.600	16.700	6.100	12.900	8.500
% Gr	56,8	53,7	47,8	38	36
Plaq	58.000	263.000	74.000	169.000	98.000
Gluc	63	38	52	59	59
F.A.		1788	1502	1759	
GOT 77		40	201	29	
GPT		89	29	203	35
GGT		24	13	50	31
LDH		1043		1278	
Bi T.		6,64		2,65	1,48
B.D.		2,41		0,87	
Prot T	5,50	3,93	3,77	4,54	4,50
Alb		2,43	2,94	3,16	3,08
Na	113	128	135	138	138
Cl	92	122	110	108	104
Amonio		97,98			
A-fetoprt		52,900			37,713
Protrb	5%	12%	14%	15%	20%
Cefalin	116"	77"	75"	73"	69"
AT III		16%			23%
Fact II		1%			18%
V		30%			45%
VII		1%			23%
X		6%			23%

-Cromatografía AA en sangre (21-12): mcgr/ml: Hiperaminoaciduria global a espensas de TIROSINA- METIONINA.

TIROSINA: 315 METIONINA: 728. TREONINA: 274

FENILALANINA: 75 ORNITINA: 213 LISINA: 302

-Aminoácidos en Orina:

Tirosina: 16.894 (V.Ref: 210-558)

Metionina: 4.500 (V.Ref: 65-266)

-P-hidroxifenilactico Cifras elevadas en orina

-P-hidroxifenilpirúvico "

-Succinil acetona "

-Actividad FAH en fibroblastos de piel: 0,31 nmol/min/mg prot (control 2,86).

-Actividad delta-aminolevulinico dehidratasa: indetectable.

* Transfusión de sangre.

de vitamina K. Toma y tolera bien por boca. Funcionalismo renal normal. Una semana después es remitido a Hospital Infantil La Paz para inclusión en programa de trasplante hepático. A los 7 meses de edad (23/6/92), se realiza trasplante segmentario hepático en dicho Hospital.

DISCUSIÓN

La Tirosinemia tipo I en su forma aguda es una enfermedad muy poco frecuente en la población infantil española aunque existen varias publicaciones al respecto⁽³⁻⁸⁾. De los 94 trasplantes hepáticos comunicados por Jara hasta 1993, siete correspondían a tirosinemia tipo I⁽⁸⁾. Es extraordinariamente frecuente en determinadas zonas francófonas de Canadá. En esta región la frecuencia es de 1/700 y uno de cada 14 individuos son portadores del rasgo tirosinemia. En los países escandinavos se estima una frecuencia de 1/100.000 R.N.

El diagnóstico prenatal es posible por el análisis de la succinil acetona en el líquido amniótico y de la actividad de la FAH en eritrocitos y vellosidades coriónicas fetales⁽⁹⁾.

En su forma aguda, la forma más frecuente de presentación, plantea dificultades diagnósticas con la hepatitis neonatal, sepsis, intolerancia hereditaria a la fructosa y galactosemia.

Nuestros dos pacientes corresponden a la forma aguda, iniciando uno de ellos la clínica muy precozmente (40 días de vida) y el otro más tardíamente (ocho meses). La clínica de inicio ha estado dominada en ambos casos por la insuficiencia hepatocelular, sin que se hayan constatado alteraciones óseas o renales.

El caso n° 1, fallece en el curso de una sepsis antes de iniciar tratamiento dietético, hecho referido por otros autores⁽⁵⁾, incluso diez meses después de estar con tratamiento dietético. Tal y como se ha demostrado en otras metabolopatías se sugiere que exista una inmunodeficiencia secundaria también en esta enfermedad⁽¹⁰⁾.

El diagnóstico en nuestros casos se ha establecido por el cuadro clínico, dominado por una insuficiencia hepática, el patrón anormal de aminoácidos en sangre y orina y la posterior confirmación con determinaciones de succinilacetona en orina, que en el caso n° 2 se acompaña además de determinación del déficit de FAH en fibroblastos (Htal La Paz).

En 1977 Lindbland et al⁽¹¹⁾, descubren la presencia de succinilacetoacetato y succinilacetona en la orina de tres pacientes con tirosinemia hereditaria y sugieren que la deficiencia en FAH, enzima terminal de la vía oxidativa de la tirosina, es la causa enzimática primaria de esta enfermedad metabólica. Posteriormente, muchos autores han demostrado distintos grados de deficiencia en FAH en tejido hepático, linfocitos y fibroblastos de enfermos, así como en sus progenitores^(9,12-14).

La precocidad en el diagnóstico del caso nº 2, tras la experiencia previa del anterior paciente que fallece sin haberse iniciado el paliativo tratamiento dietético, creemos ha sido fundamental para la supervivencia del niño, por lo que esta rara enfermedad entre nosotros debe ser sospechada en lactantes con grave insuficiencia hepatocelular, sugerente de cirrosis hepática metabólica, una vez descartadas la galactosemia y la intolerancia hereditaria a la fructosa. Su evolución sin tratamiento conduce indefectiblemente a la muerte. El tratamiento con dieta restrictiva en tirosina y fenilalanina, aún cuando puede hacer mejorar la sintomatología, no previene la progresión de la enfermedad hepática ni el desarrollo de hepatocarcinomas.

Hasta 1992, el trasplante hepático era el único tratamiento definitivo de este desorden metabólico pues la limitación de los aportes dietéticos de tirosina y fenilalanina no impedían la evolución a cirrosis y hepatocarcinomas precoces⁽¹⁾. Con él se modifica el curso espontáneo de esta fatal enfermedad y aunque el trasplante no normaliza el defecto enzimático renal, logra la no progresión del daño tubular^(15,16).

Desde 1992, se está utilizando el tratamiento en estos niños, con 2-(nitro-4-trifluorometilbenzoi)-1-3-ciclohexanodiona (NTBC) en dosis orales de 0,1-0,6 mg/kg^(17,18). Se trata de un potente inhibidor de la 4-hidroxifenil piruvato dioxigenasa, que previene la formación de maleil y fumarilacetoacetato y sus derivados saturados (succinil acetona) y por tanto el desarrollo de cirrosis hepática y nefropatía. Este tratamiento puede ofrecernos una alternativa al trasplante hepático en esta enfermedad. Lindstedt y cols⁽¹⁷⁾ consiguen con este producto y a la dosis oral referida, que la eliminación de succinilacetona en orina y los valores en plasma desciendan a los 2-5 meses de tratamiento en 4 niños con forma subaguda-crónica y uno con forma aguda. Se acompaña de normalización de las pruebas funcionales hepáticas (enzimas de necrosis, de colestasis y del complejo pro-

trombínico). Un paciente que había desarrollado un raquitismo 6 meses antes y presentaba marcadores analíticos de disfunción tubular, normalizó estos marcadores, después de 3 semanas de tratamiento. La introducción del tratamiento con NTBC ha reducido la necesidad del trasplante hepático que en la actualidad queda restringido a aquellos pacientes sin respuesta al NTBC o con hepatocarcinoma^(8,19).

Se espera que próximos logros en modelos animales experimentales y en biología molecular puedan hacernos comprender la patogenia de esta enfermedad y establecer así las bases para un mejor diagnóstico y tratamiento de estos enfermos⁽¹⁶⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sovik O, Kvittingen EA, Steen-Johnsen J, Halvorsen S. Hereditary tyrosinemia of chronic course without rickets and renal tubular dysfunction. *Acta Paediatr Scand* 1990; **79** (11):1063-1068.
2. Kvittingen EA. Hereditary tyrosinemia type I an overview. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; **46** suppl. 184: 27-34
3. Sanjurjo P, Rodríguez Soriano J, Vallo A, Bilbao F y Loridan L.: Tirosinemia aguda hereditaria: A propósito de un caso. *An Esp Pediatr* 1976; **9**: 547-552.
4. Temboury MC, Diaz MC, Jara P. Tirosinosis hereditaria, a propósito de una observación. *Pediatriska* 1986; 38-44
5. Iglesias J, Riudor E, Goma AR y cols. Sepsis como forma de presentación de tirosinemia hereditaria tipo I. *An Esp Pediatr* 1998; **29**, 3:235-238.
6. Jane M, Pérez L, De la Torre E, García L.: Alfafetoproteína y tirosinemia tipo I. *An Esp pediatr* 1990; **33**,3:278-280
7. Alvarez J, Diaz MC, De la Vega A y cols: Tirosinemia Hereditaria: a proposito de siete observaciones. *An Esp Pediatr* 1990; **33**, 3:310.
8. Jara P, Díaz MC, Hierro L, De la Vega A, Camarena C, Frauca E. Trasplante hepático en niños. *Act Ped Esp* 1994; **52**:270-277.
9. Kvittingen EA: Prenatal diagnosis of hereditary tyrosinemia by determination of fumarilacetoacetase in culture amniotic fluid cells. *Pediatr Res* 1984; **18**:94 (abstr).
10. Church JA, Koch R, Shaw K.: Immune function in methylmalonicaciduria. *J Inher Metab Dis* 1984; 7:12-14.
11. Lindbland B, Lindstedt S, Steen G. On the enzymic defects in hereditary tyrosinemia. *Proc Natl Acad Sci* 1977; **74**:4641-4645.
12. Fallstrom SP, Lindbland B, Lindstedt S. Hereditary tyrosinemia: fumarilacetoacetase deficiency. *Pediatr Res* 1979; **13**:78(abstr).
13. Berger R, Smit GPA, Stoker-de Vries SA, Duran M, Ketting P, Wad-

- man SK. Deficiency of fumarylacetoacetase in a patient with hereditary tyrosinemia. *Clin Chim Acta* 1981; **114**:37-44.
14. Kvittingen EA, Jellum E, Stokke O: Assay of fumarylacetoacetate fumarylhydrolase in human liver-deficient activity in a case of hereditary tyrosinemia. *Clin Chim Acta* 1981; **115**:311-319.
15. Dubois J, Patriquin H, Paradis K y cols. Imaging features of type I hereditary tyrosinemia: a review of 30 patients. *Pediatric Radiology* 1996; **26** (12):845-851.
16. Holme E, Lindstedt S. Diagnosis and management of tyrosinaemia type I. *Curr Opin Pediatr.* 1995; Dec 7 (6):726-732.
17. Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992; **340** Oct 3. (8823):813-817.
18. Pronicka E, Rowinska E, Bentkowski Z, Zawadzki J, Holme E, Lindstedt S. Treatment of two children with hereditary tyrosinaemia type I and long-standing renal disease with a 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitor (NBTC). *J Inher Metab Dis* 1996; **19**(2):234-238.
19. Kvittingen EA. Tyrosinemia treatment and outcome. *J Inher Metab Dis* 1995; **18**(4):375-379.