

Tirosinemia tipo I: experiencia en el Hospital Infantil «La Fe»

E. Solera Navarro, M.Á. Calzado Agrasot, J. Dalmau Serra
Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil «La Fe». Valencia

Resumen

La tirosinemia tipo I es una enfermedad hereditaria infrecuente causada por un fallo enzimático en la vía metabólica de la tirosina. La detección de succinilacetato en orina como metabolito tóxico es un hallazgo patognomónico. También son habituales unas cifras elevadas de alfafetoproteína. Existe un tratamiento eficaz, la 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoi)-1,3-ciclohexanodiona (NTBC), cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de la enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa.

Hemos revisado un total de seis casos de tirosinemia tipo I controlados en el Hospital Infantil «La Fe». Uno de ellos se detectó mediante test de cribado neonatal, cinco pacientes debutaron en forma de fallo hepático agudo y tres de ellos presentaron disfunción tubular proximal, concordando la clínica de nuestra serie con la descrita en la bibliografía. Se constata una excelente respuesta a la NTBC, mejorando en unos pocos días la función hepática sin prácticamente efectos tóxicos.

Palabras clave

Tirosinemia tipo I, NTBC, succinilacetato

Abstract

Title: Tyrosinemia type I: experience in the Children's Hospital La Fe

Tyrosinemia type I is a rare hereditary disease caused by an enzymatic defect in the metabolic pathway of the tyrosine. The detection of succinylacetone in the urine as toxic metabolite is a pathognomonic sign. High levels of alpha-fetoprotein are also frequent. There is an efficient treatment, the 2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC), whose action mechanism consists on the inhibition of the enzyme 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase.

We have revised a total of six cases of tyrosinemia type I controlled in the Children's Hospital La Fe. One of our cases was detected through a neonatal screening test, five presented as acute hepatic failure and three of them showed proximal tubular dysfunction, with the clinical manifestations of our series coinciding with those described in literature. An excellent response to the NTBC is seen, improving the hepatic function in just a few days with hardly any toxic effects.

Keywords

Tyrosinemia type I, NTBC, succinylacetone

Introducción

La tirosinemia tipo I es una enfermedad de herencia autosómica recesiva debida a un defecto en el metabolismo de la tirosina. Se produce por el déficit de la enzima fumarilacetato hidroxilasa¹, que se expresa de forma predominante en los hepatocitos y en el epitelio tubular renal^{2,3}. Su déficit ocasiona una acumulación de metabolitos tóxicos.

El gen implicado se localiza en el cromosoma 15, y se han identificado un gran número de mutaciones, aunque no existe una correlación clara entre fenotipo y genotipo^{4,5}. La incidencia es baja, aproximadamente de 1/100.000, si bien en determinadas zonas, como en algunas regiones de Quebec, dicha incidencia asciende hasta 1/700².

La afectación más habitual es la hepática, y en caso de debutar en época neonatal, lo hace en forma de fallo hepático

agudo. En edades más tardías se manifiesta como hepatopatía crónica. Otras manifestaciones son la disfunción tubular renal, la neuropatía periférica y la miocardiopatía⁶.

El inicio del empleo de la 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoi)-1,3-ciclohexanodiona (NTBC) en 1992, un inhibidor de una de las enzimas que participan en el metabolismo de la tirosina⁷, cambió radicalmente el pronóstico de la enfermedad (figura 1). Este tratamiento evita la formación de metabolitos tóxicos y, por tanto, previene y mejora el fallo hepático, la disfunción renal y la afectación neurológica.

Pacientes

Se ha realizado una revisión de los casos diagnosticados de tirosinemia tipo I en el Hospital Infantil «La Fe» de Valencia: se trata de seis pacientes (4 varones y 2 mujeres), con edades

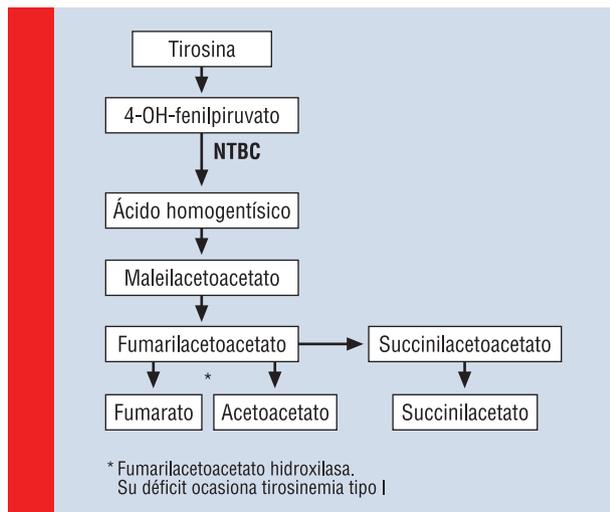


Figura 1. Metabolismo de la tirosina. Lugar de acción de la NTBC

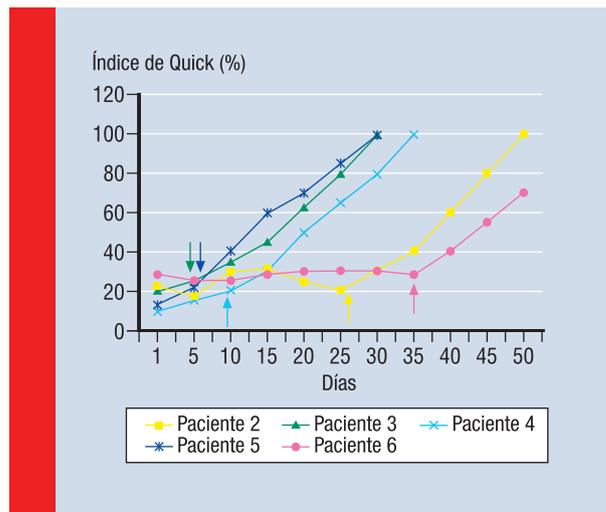


Figura 2. Evolución del índice de Quick a lo largo de los días en cada paciente. La flecha indica el inicio del tratamiento con NTBC

	Diagnóstico	1 semana después	1 mes después	2 meses después	4 meses después	6 meses después	12 meses después	18 meses después
Paciente 1				17	16,9	24	25	31
Paciente 2	32.800	46.700	123.000	4.070	47	21	10	
Paciente 3	350.000	346.000	10.300		88	16	6	5
Paciente 4	4.644		255.000	4.730	160	51	23	
Paciente 5	224.000	212.000	37.000	4.310	80	32	15	9
Paciente 6	48.000	48.000	7.360	2.320	310			

comprendidas entre 1,5 y 13 meses en el momento del diagnóstico. En cinco casos el debut fue en forma de fallo hepático; en el otro paciente el diagnóstico se realizó mediante test de cribado neonatal.

Una de las pacientes había sido diagnosticada y controlada hasta los 4 años en Suecia, por lo que carecemos de los datos evolutivos iniciales. La enfermedad había debutado como fallo hepático y se había iniciado el tratamiento con dieta a los 6 meses. Cuando fue remitida a nuestro hospital, a los 11 años de edad, presentaba raquitismo hipofosfatémico y cirrosis macronodular. Se inició el tratamiento con NTBC a los 13 años de edad, pero presentó complicaciones hemorrágicas por varices esofágicas secundarias a su cirrosis, de modo que a los 15 años precisó trasplante.

En el resto de pacientes la tirosina en el momento del diagnóstico oscilaba entre 228 y 520 μmol , con una media de 367 μmol . Los valores medios de la transaminasa glutámico pirúvica (GPT) al diagnóstico se situaban en 70 U/L, sin que ninguno de nuestros pacientes presentara una cifra superior a 100 U/L. El índice de Quick (IQ) era inferior al 30% en 5 casos, un dato que orienta hacia el fallo hepático agudo. La excepción la cons-

tituye el caso diagnosticado mediante cribado neonatal, que presentaba un IQ del 40%. La figura 2 muestra la evolución de los valores del IQ en los primeros 50 días tras el diagnóstico, después de iniciar el tratamiento con NTBC; puede observarse que se produce una rápida mejoría de la función hepática, que se traduce en un rápido aumento de los valores del IQ. El succinilacetato en orina fue determinado únicamente en dos de los pacientes de forma precoz, estando en ambos casos por encima de 600 mmol/mmol creatinina. En el resto de pacientes se determinó tras el inicio de una dieta restrictiva, por lo que los niveles de succinilacetato no son valorables.

Los niveles de alfafetoproteína (AFP) eran muy elevados en todos nuestros pacientes, oscilando entre los 4.644 y los 350.000 ng/mL, con una media de 131.888 al diagnóstico. En la tabla 1 puede apreciarse el descenso paulatino de la AFP tras iniciar el tratamiento con NTBC. Llama la atención que en dos de los pacientes se produjera un aumento de la AFP durante el primer mes de tratamiento, fenómeno que ha sido descrito en la bibliografía y se considera dentro de los límites normales tras la administración de NTBC. Vemos que prácticamente se normalizan los niveles en los pacientes que presentan una evolución más larga (y que, por tanto, han recibido tratamiento

durante más tiempo). Ninguno de los pacientes presenta una elevación de la AFP tras un buen control de la enfermedad que pudiera apuntar hacia un posible desarrollo de hepatocarcinoma.

Tres de los pacientes tenían tubulopatía al diagnóstico, con glucosuria, fosfaturia, calciuria y aminoaciduria. Sólo un paciente desarrolló raquitismo hipofosfatémico, y fue por demora en el inicio del tratamiento. Uno de los pacientes presentaba nefrocalcinosis por hipercalcemia persistente.

Las pruebas de imagen eran normales en dos pacientes, mientras que en tres casos mostraban hepatomegalia en el momento del diagnóstico. En dos de los pacientes con hepatomegalia ésta se asociaba a nódulos de regeneración: en un caso, los nódulos desaparecieron tras iniciarse el tratamiento y, en el otro, persistieron pese al tratamiento; a este último paciente se le realizó una biopsia que mostró una fibrosis importante.

En dos de los pacientes el inicio del tratamiento con NTBC se efectuó a los pocos días del diagnóstico, mientras que en tres se inició al mes del diagnóstico y en uno a los dos meses. En la figura 2 y la tabla 1 se observa la respuesta al tratamiento tanto del fallo hepático (IQ) como de la AFP.

En ninguno de los pacientes se ha evidenciado desarrollo de hepatocarcinoma a lo largo de su evolución.

Discusión

A pesar de su escasa incidencia, la tirosinemia tipo I es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva cuyo pronóstico es mortal si no se instaura el tratamiento adecuado.

Debido al déficit de la enzima fumarilacetoacetato hidroxilasa en la vía metabólica de la tirosina, se produce una acumulación de fumarilacetoacetato y, secundariamente, de succinilacetoacetato y succinilacetoacetato (figura 1). Estos metabolitos acumulados son los responsables de la sintomatología descrita. Además, el succinilacetoacetato inhibe la enzima porfobilinógeno sintetasa, interfiriendo en la síntesis de porfobilinógeno a partir de ácido aminolevulínico².

La afectación predominante es la hepática, seguida de la renal. La clínica hepática puede presentarse de forma aguda o de forma crónica. La más frecuente es la forma aguda, que ocasiona un fallo hepático precoz, habitualmente en la época de lactante. En la forma crónica se produce una lesión progresiva que evoluciona a cirrosis. Una complicación que puede darse en ambas formas es el hepatocarcinoma, sobre todo en la segunda década de la vida⁸. A nivel renal se produce habitualmente una afectación tubular proximal que da lugar a un síndrome de Fanconi, con glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia y bicarbonaturia. Es característico en pacientes no controlados el desarrollo de un raquitismo hipofosfatémico debido a la fosfaturia. Cabe la posibilidad de presentación en forma de insu-

ficiencia renal aguda, y es frecuente la nefrocalcinosis secundaria a hipercalcemia⁹.

Otras presentaciones menos habituales de la enfermedad son la miocardiopatía¹⁰, la hipoglucemia por hiperplasia pancreática y una neuropatía periférica (seudoporfiria) por la inhibición de la enzima porfobilinógeno sintetasa, a la que ya nos hemos referido antes.

Las exploraciones complementarias que permiten confirmar el diagnóstico son las analíticas, las pruebas de imagen y la detección de la actividad enzimática o bien de la mutación. Los parámetros analíticos relacionados con la función hepática son, por una parte, las transaminasas, que característicamente están un poco elevadas, y por otra, la coagulación, en la que el IQ aparece disminuido. La AFP se encuentra muy elevada, y es un parámetro característico de la enfermedad que va a permitir monitorizar el tratamiento. Puede existir una elevación moderada de tirosina y metionina, así como de ácido aminolevulínico. Sin embargo, lo patognomónico de la enfermedad es la detección del succinilacetoacetato en sangre y orina. Es típica la aparición en tejido hepático de nódulos de regeneración, que pueden visualizarse en pruebas de imagen como la ecografía o la resonancia magnética nuclear.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante detección de la actividad enzimática en fibroblastos, hepatocitos o leucocitos; o bien mediante el hallazgo de la mutación por biología molecular. Es posible el diagnóstico prenatal si se conoce la mutación, y en caso de no estar caracterizada, se puede realizar la detección de succinilacetoacetato en líquido amniótico¹¹.

El tratamiento inicial consiste en la restricción en la dieta del paciente de la tirosina y la fenilalanina. Para ello existen preparados especiales, exentos de estos aminoácidos, y cuya dosis depende de sus concentraciones plasmáticas. Éstos deben ser suplementados con leche adaptada para aportar los dos aminoácidos, pues son esenciales, aportando de esta manera hasta 0,5-1 g/kg/día de proteínas naturales. Parece que esta restricción dietética podría mejorar la función renal y prevenir la disfunción hepática, pero tal vez no prevenga el hepatocarcinoma.

Sin embargo, el pilar fundamental del tratamiento es el farmacológico mediante la administración de NTBC, cuyo mecanismo de acción es la inhibición enzimática en un punto de la vía de la tirosina, que evita la producción de los metabolitos tóxicos. Esta forma de tratamiento fue descrita por primera vez por Lindstedt et al.⁷ en 1992, y más tarde fue aprobada como tratamiento eficaz para la tirosinemia tipo I, lográndose con ello mejorar el pronóstico de estos pacientes. La dosis recomendada es de 1 mg/kg/día en una sola dosis. Su absorción es rápida y sufre una hidroxilación en el hígado, para posteriormente ser excretada por heces y orina. Su semivida es de alrededor de 50 horas¹².

Se ha demostrado que la función hepática mejora llamativamente con la NTBC. De hecho, en caso de fallo hepático, se observa una mejoría de la coagulopatía en unos 5-7 días (figu-

ra 2). Asimismo, se ha evidenciado la desaparición de los nódulos de regeneración en la mayor parte de los pacientes, mejorando incluso la hipertensión portal secundaria a cirrosis.

La función renal y la tubulopatía proximal mejoran de modo notable, e incluso se resuelven, al iniciarse el tratamiento con NTBC. A pesar de ello, es muy importante el seguimiento nefrológico de estos pacientes, y hay que realizar controles periódicos de la función renal y pruebas de imagen.

Según indican algunos estudios, la NTBC parece prevenir la miocardiopatía si se administra los primeros tres meses de vida¹⁰. Además, protege del desarrollo de neuropatías periféricas, que, de aparecer, responden al tratamiento.

Es imprescindible la monitorización del tratamiento mediante el control de los niveles de tirosina, que deben mantenerse por debajo de los 500 $\mu\text{mol/L}$ para evitar así su depósito en forma de cristales en la piel y los ojos. Hay que controlar también el succinilacetato en sangre y orina, los aminoácidos en sangre y los niveles de NTBC.

Como ya se ha comentado, la AFP es un marcador importante y característico de la enfermedad. Puede alcanzar valores muy elevados, como ocurre en nuestra muestra de pacientes (tabla 1). Después de comenzar el tratamiento, se produce un descenso progresivo de las cifras hasta llegar a la normalización completa. Es habitual que tras el inicio de la NTBC se produzca un ascenso transitorio en las cifras de AFP de unas semanas de duración (no más de 2-3 meses), después del cual comenzará el descenso (tabla 1). Esto permitirá controlar y monitorizar el tratamiento, tanto en lo referente a cumplimentación como a dosificación. Ante ascensos inesperados de la AFP en pacientes correctamente controlados, hay que sospechar la posibilidad de que exista un hepatocarcinoma¹³. En estos casos, es imprescindible ampliar el estudio, realizando pruebas de imagen, como una ecografía o una resonancia magnética. Recientemente, se ha propuesto como futura técnica específica para la detección de hepatocarcinoma en estos pacientes una forma glucosilada de la AFP: la alfafetoproteína reactiva a la lectina¹⁴.

La NTBC suele ser bien tolerada y causa escasos efectos secundarios, siendo los más comunes los debidos al depósito de tirosina en ojos y piel cuando aumentan sus niveles en sangre. Se han descrito también casos de trombopenias y neutropenias, pero parece más probable que sean secundarias a la propia disfunción hepática que a la NTBC.

El trasplante hepático constituye el tratamiento de elección en caso de hepatocarcinoma. También puede considerarse como una opción en pacientes críticos que no mejoran con la NTBC^{15,16}.

Por tanto, ante lactantes con fallo hepático agudo, es importante sospechar la posibilidad de que sea secundario a esta enfermedad infrecuente, sobre todo en los casos asociados a disfunción tubular proximal renal. Si finalmente se confirma

que se trata de una tirosinemia tipo I, es prioritario empezar de forma precoz el tratamiento y llevar a cabo un seguimiento periódico de la evolución. ■

Bibliografía

1. Ros Viladoms J, Vilaseca Buscá MA, Lambruschini Ferri N, Mas Comas A, González Pascual E, Holme E. Evolución de un caso de tirosinemia crónica tipo I tratado con NTBC. *An Español Pediatr*. 2001; 54: 305-309.
2. McKiernan PJ. Nitisinone in the treatment of hereditary tyrosinemia type I. *Drugs*. 2006; 66: 743-750.
3. Held PK. Disorders of tyrosine catabolism. *Mol Genet Metab*. 2006; 88(2): 103-106.
4. Heath SK, Gray RG, McKiernan P, Au KM, Walker E, Green A. Mutation screening for tyrosinemia type I. *J Inher Metab Dis*. 2002; 25: 523-524.
5. Scott CR. The genetic tyrosinemias. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 15 mayo 2006; 142(2): 121-126.
6. Díaz C, Jara P. Tirosinemias. En: Sanjurjo P, Balldeuou A. eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*, 2.ª ed. Madrid: Ergón, 2006; 329-333.
7. Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet*. 1992; 340: 813-817.
8. Van Spronsen FJ, Bijleveld CM, Van Maldegem BT, Wijburg FA. Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia type I despite 2-[2-nitro-4-trifluoro-metilbenzoi]-1,3-cyclohexanodione treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40: 90-93.
9. Karnik D, Thomas N, Eapen CE, Jana AK, Oommen A. Tyrosinemia type I: a clinico-laboratory case report. *Indian J Pediatr*. 2004; 71: 929-932.
10. Arora N, Stumper O, Wright J, Kelly DA, McKiernan PJ. Cardiomyopathy in tyrosinemia type I is common but usually resolves. *J Inher Metab Dis*. 2006; 29: 54-57.
11. Bijarnia S, Puri RD, Ruel J, Gray GF, Jenkinson L, Verma IC. Tyrosinemia type I: diagnostic issues and prenatal diagnosis. *Indian J Pediatr*. 2006; 73: 163-165.
12. Hall MG, Wilks MF, Provan WM, Eksborg S, Lumholtz B, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of NTBC (2-[2-nitro-4-trifluoro-metilbenzoi]-1,3-cyclohexanodione), and mesotrine, inhibitors of 4-hydroxyphenyl pyruvate dioxygenase (HPPD) following a single dose to healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52: 169-177.
13. Koelink CJL, Van Hassel P, Van der Ploeg A, Van den Heuvel-Eibrink MM, Wijburg FA, Bijleveld CM, et al. Tyrosinemia type I treated by NTBC: how does AFP predict liver cancer? *Mol Genet Metab*. 2006; 89: 310-315.
14. Baumann U, Duhme V, Auth MK, McKiernan PJ, Holme E. Lectin-reactive alpha-fetoprotein in patients with tyrosinemia type I and hepatocellular carcinoma. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 43: 77-82.
15. Ozcay F, Canan O, Bilezikci B, Torgay A, Karakayali H, Haberla M. Effect of living donor liver transplantation on outcome of children with inherited liver disease and hepatocellular carcinoma. *Clin Transplant*. 2006; 20: 776-782.
16. Büyükpamucku M, Varan A, Haberal M, Büyükpamucku N, Köksal Y, Coskun T, et al. The efficacy of liver transplantation in malignant liver tumors associated with tyrosinemia: clinical and laboratory findings of five cases. *Pediatr Transplant*. 2006; 10: 517-520.