

## Tirosinemia tipo I: dos formas atípicas de presentación clínica

R. García Romero, L. Gómez López, R. García Puig<sup>1</sup>, M. Arellano<sup>1</sup>, A. Gutiérrez, A. Ribes<sup>2</sup>, J.A. Arranz<sup>3</sup>, N. Lambruschini, M.A. Vilaseca

Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitari «Sant Joan de Déu». Esplugues de Llobregat (Barcelona).

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa (Barcelona). <sup>2</sup>Institut de Bioquímica Clínica.

Corporació Sanitària-Clinic. <sup>3</sup>Laboratorio de Enfermedades Metabólicas. Hospital «Vall d'Hebron». Barcelona

### Resumen

Se exponen dos casos de tirosinemia tipo I con presentación atípica. El primero se inicia con crisis convulsivas secundarias a hipoglucemias graves. En el estudio metabólico para el diagnóstico de las hipoglucemias se detecta un perfil típico de tirosinemia tipo I en sangre y orina. El segundo caso fue un hallazgo casual en el contexto de un ingreso por bronquitis. Ambos casos siguen tratamiento con 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoyl)-1,3-ciclohexanediona (NTBC) en combinación con dieta con bajo contenido en proteínas naturales suplementada con fórmula especial sin tirosina ni fenilalanina. En la actualidad no presentan alteraciones clínico-analíticas ni complicaciones.

### Palabras clave

Tirosinemia, tirosina, NTBC

### Abstract

**Title:** Tyrosinemia type I: two atypical forms of clinical presentation

The authors describe two cases of tyrosinemia type I with atypical clinical presentation. The first patient presented with refractory seizures secondary to hypoglycemic episodes. The metabolic study for the differential diagnosis of hypoglycemia, revealed a pattern suggestive of tyrosinemia type I. In the second patient, the presence of tyrosinemia was detected during a hospital stay owing to bronchitis. In both cases, treatment with 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC) combined with a low protein diet supplemented with a tyrosine- and phenylalanine-free formula was prescribed. There have been no complications during the follow-up period in either case and, at the present time, the clinical and analytical findings are normal.

### Keywords

Tyrosinemia, tyrosine, NTBC

### Introducción

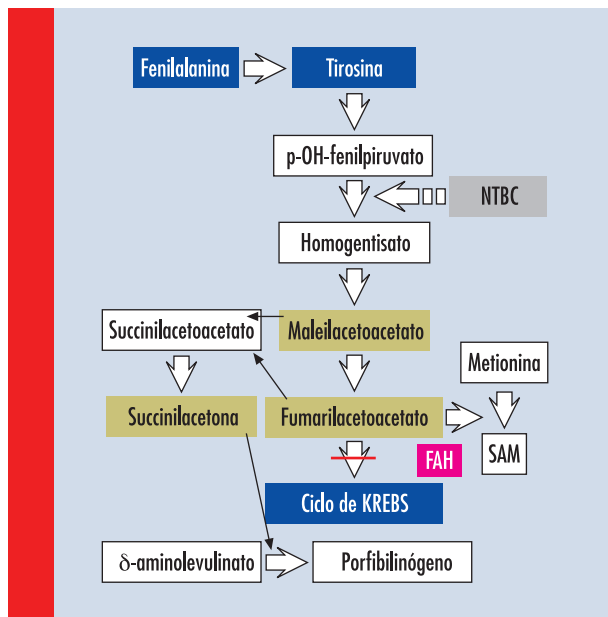
La tirosinemia tipo I (OMIM 276700) es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos aromáticos. Está causado por la deficiencia de la fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH), última enzima de la vía de la degradación de la tirosina<sup>1</sup>. Este defecto condiciona la acumulación de maleil y fumaril-acetoacetato, que causan toxicidad renal y hepática<sup>2</sup>, y de succinilacetona y succinilaceto-acetato, que poseen efectos sistémicos y locales, como la inhibición de la  $\delta$ -aminolevulinato dehidratasa y de la metionina adenosiltransferasa (figura 1). La tirosinemia tipo I se transmite con una herencia autosómica recesiva; el gen que codifica la FAH se localiza en el brazo largo del cromosoma 15(23q-25q)<sup>3,4</sup>. Esta enfermedad tiene una alta incidencia en Escandinavia y algunas zonas de Francia y Quebec, donde llega a ser de 1/685 recién nacidos vivos, cuando la incidencia general se estima en 1/100.000 recién nacidos vivos<sup>5</sup>.

Las dos formas de presentación más habituales son la aguda y la crónica. Se diferencian por la edad de inicio y la gravedad de los síntomas<sup>6-8</sup>. La forma aguda aparece en los primeros me-

ses de vida con afectación hepática y renal, escasa respuesta al tratamiento y muerte en el primer año si no se establece un diagnóstico y tratamiento precoz<sup>9</sup>. La forma crónica se presenta en edades posteriores con una clínica similar pero menos intensa. En este último caso, la tubulopatía y el raquitismo hipofosfatémico son manifestaciones casi constantes<sup>10</sup> y, en ocasiones, cursan con episodios de neuropatía periférica causados por la acumulación de  $\delta$ -aminolevulinato<sup>11</sup> (figura 1). El carcinoma hepatocelular es la causa de muerte más frecuente<sup>12</sup>.

En los cuadros agudos, la crisis hepática aguda suele ser la forma de presentación habitual, generalmente desencadenada por una infección intercurrente. Se manifiesta con ascitis, sangrado gastrointestinal, hepatomegalia e ictericia. Los factores de coagulación se encuentran alterados, las transaminasas elevadas y la alfafetoproteína con cifras superiores a 400.000  $\mu$ g/L. La enfermedad hepática crónica se caracteriza por la aparición de cirrosis y un riesgo muy elevado de evolución a hepatocarcinoma.

Las manifestaciones renales abarcan un amplio espectro clínico, desde una disfunción tubular leve hasta una insuficien-



**Figura 1.** Ruta metabólica de la fenilalanina/tirosina.  
FAH: fumarilacetatohidrolasa; SAM: s-adenosinmetionina;  
NTBC: 2-[2-nitro-4-trifluorometilbenzoil]-1-3-ciclohexanediona

cia renal importante. La tubulopatía más frecuente cursa con la pérdida de fosfatos por orina, lo que origina, a la larga, un raquitismo hipofosfatémico. También puede producirse una acidosis tubular proximal y una nefrocalcinosis moderada. En la exploración es frecuente hallar una nefromegalia.

Pueden existir episodios agudos de neuropatía periférica, de uno a siete días de duración, caracterizados por crisis de dolor en extremidades inferiores con hiperextensión de tronco, similar a un opistótonos. Otra manifestación clínica poco habitual es la miocardiopatía hipertrófica.

El diagnóstico de sospecha se realiza por la sintomatología clínica, el aumento en plasma de tirosina y metionina y la alteración de la función hepática con elevación de la alfafetoproteína. En orina se detecta un síndrome de Fanconi con glucosuria, fosfaturia e hiperaminoaciduria con excreción aumentada de delta-aminolevulinico, derivados fenólicos de la tirosina y la succinilacetona, que es el metabolito patognómico de esta enfermedad. El diagnóstico de confirmación se establece con la demostración de la deficiencia de la actividad de FAH en el cultivo de fibroblastos o linfocitos o bien por el estudio molecular.

El tratamiento es nutricional y farmacológico. Los pacientes deberán seguir una dieta baja en proteínas naturales combinada con una fórmula especial que contiene aminoácidos (excepto tirosina y fenilalanina) y micronutrientes. La restricción proteica mejora la función renal pero no previene la progresión de la enfermedad hepática ni el desarrollo de carcinoma hepatocelular. En 1992 se descubrió el NTBC como posible tratamiento de la tirosinemia I. Se trata de un compuesto que inhibe la

actividad de la enzima 4-hidroxifenilpiruvato-dioxigenasa (4HPPD), con lo que interfiere la vía de la tirosina en una etapa anterior a la formación de metabolitos tóxicos (figura 1). Se evita así la acumulación de los metabolitos tóxicos y la evolución a hepatocarcinoma<sup>13</sup>. La dosis inicial es de 1 mg/kg/día, repartido en dos dosis, y se modifica en función de la respuesta individual. Durante el tratamiento con NTBC deben efectuarse, entre otros, controles oftalmológicos periódicos para detectar opacidades y erosiones corneales que pueden aparecer si se realiza un aporte excesivo de tirosina, ya que con este tratamiento la tirosinemia tipo I se convierte en tipo II. También serán necesarios controles para detectar de forma precoz la posible aparición de hepatocarcinoma, sobre todo en pacientes que han iniciado tardíamente el tratamiento<sup>14,15</sup>. Hoy en día el trasplante hepático queda restringido a aquellos pacientes sin respuesta al NTBC o con hepatocarcinoma<sup>16,17</sup>.

## Casos clínicos

Presentamos dos casos de tirosinemia tipo I con clínica inicial atípica.

### Caso 1

Lactante de 8 meses, hija de padres no consanguíneos, gestación y parto controlados sin incidencias. Lactancia materna exclusiva hasta el tercer mes. Tras el inicio de la lactancia artificial, presenta una reacción urticarial con la prueba de radioalergosorbencia (RAST) y *Prick test* a proteínas de leche de vaca positivos. El resto de la alimentación complementaria es bien tolerada. A partir del quinto mes de vida, inicia un estancamiento ponderoestatural. A los 6 meses, sufre episodios de desviación ocular y movimientos tónico-clónicos de extremidades coincidentes con los periodos de ayuno prolongado, momento en el que se detectan hipoglucemias graves. En la analítica básica se observa afectación de la función hepática con alteración de la coagulación, aumento de transaminasas e hipoproteínemia junto con hipoglucemias de difícil corrección. La determinación de aminoácidos en plasma y de ácidos orgánicos en plasma y orina orienta el cuadro como una tirosinemia tipo I. Se inicia tratamiento con NTBC combinado con dieta baja en proteínas naturales y fórmula especial exenta en tirosina y fenilalanina, lo que da lugar a una disminución de la tirosina plasmática y a una normalización de la succinilacetona, pero sin resolución de las hipoglucemias. Asimismo, precisa tratamiento con nutrición enteral a débito continuo (exenta en tirosina y fenilalanina, baja en proteínas de alto valor biológico y suplementada en polímeros de glucosa). A las pocas semanas, el cuadro se resuelve de forma completa, por lo que es dada de alta siguiendo una dieta baja en tirosina (aportes de 500 mg/día) y NTBC (1 mg/kg/día). El estudio molecular demuestra que la paciente es homocigota para la mutación 398A>T. Esta mutación causa un cambio de una histidina por una leucina en la posición 133 de la proteína enzimática. Esta alteración segrega como corresponde en las muestras de los padres. Se trata de una mutación no descrita previamente y,

aunque no se han realizado estudios para demostrar su patogenicidad, ésta es previsible, ya que constituye un residuo absolutamente conservado durante la evolución, no se ha detectado en más de cien cromosomas control y no se han hallado otras mutaciones después de secuenciar por completo las zonas codificantes del gen. En la actualidad, la paciente se encuentra asintomática, sin alteraciones analíticas, con un patrón de aminoácidos dentro de los límites recomendados para tirosina y fenilalanina, y con succinilacetona dentro de los límites control.

### Caso 2

Paciente varón de 10 meses que ingresa por bronquitis. En la analítica realizada destaca una gran hipertransaminasemia, coagulopatía, anemia y plaquetopenia. En la exploración física se observa hepatomegalia y nefromegalia bilateral, y su desarrollo psicomotor es normal. No había padecido ninguna enfermedad con anterioridad. En el estudio metabólico en sangre y orina se detecta un patrón compatible con tirosinemia I. Se inicia NTBC (1 mg/kg/día) y el tratamiento nutricional anteriormente descrito, logrando una normalización clínica completa y un patrón de aminoácidos y de succinilacetona dentro de los límites recomendados. El paciente es heterocigoto compuesto para las mutaciones IVS12+5(G>A)/IVS6-1 (G>T). La primera mutación es la más habitual en pacientes de la región europea occidental, mientras que la segunda es la más frecuente en la región mediterránea (tabla 1).

## Discusión

La tirosinemia tipo I posee un amplio espectro de presentaciones con afectación principalmente hepática y renal<sup>18</sup>, por lo que ante un lactante con hepatopatía o tubulopatía de causa no filiada debería realizarse un estudio metabólico.

Los dos pacientes comentados se presentaron con cuadros clínicos no habituales a los descritos en la tirosinemia tipo I. El primer caso se diagnosticó a partir de crisis convulsivas pro-

gradas por hipoglucemias refractarias. Las hipoglucemias son una complicación causada por un hiperinsulinismo secundario a la afectación pancreática y pueden contribuir a los déficit neurológicos observados en el curso de la enfermedad. Estas hipoglucemias tradicionalmente habían sido atribuidas a la disfunción hepática grave, pero hoy en día se ha descrito que los metabolitos tóxicos no sólo afectan al hígado sino también a los islotes pancreáticos, interfiriendo en el normal funcionamiento glucosa-insulina. Las alteraciones anatomopatológicas del páncreas producidas en la tirosinemia son bien conocidas<sup>19</sup>. El soporte nutricional a débito continuo con fórmula especial restringida en fenilalanina y tirosina, y suplementada con módulos de dextrinomaltoza junto con NTBC, puede ser un tratamiento efectivo hasta la eliminación de los metabolitos tóxicos. También ha sido probado con éxito el tratamiento con diazóxido y tiazidas en casos de hipoglucemias más rebeldes<sup>20</sup>.

Los resultados del uso terapéutico del NTBC en la tirosinemia han sido objeto de un estudio multicéntrico internacional, resumido en varias publicaciones<sup>21,22</sup>, en el que se describe una respuesta favorable al tratamiento en muchos pacientes, logrando una normalización de la función hepática y renal, así como de la sintomatología neurológica. El seguimiento del protocolo internacional coordinado por Holme (Gothemburg, Suecia) evidencia una respuesta clínica en el 90% de los pacientes con desaparición de las manifestaciones hepáticas, renales y neurológicas. Cabe destacar que ninguno de los 101 pacientes que iniciaron el tratamiento con NTBC antes de los 2 años desarrolló carcinoma hepatocelular.

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. ■

## Bibliografía

- Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: a review. *Pediatr Dev Pathol.* 2001; 4(3): 212-221.
- Jorquera R, Tanguay RM. The mutagenicity of the tyrosine metabolite, fumarylacetoacetate, is enhanced by glutathione depletion. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 232: 42-47.
- Phaneuf D, Labelle Y, Berubé D. Cloning and expression of the cDNA encoding human fumarylacetoacetate hydrolase: assignment of the gene to the chromosome 15. *Am J Hum Genet.* 1991; 48: 525-535.
- Arranz JA, Pinol F, Kozak L, Pérez-Cerdá C, Cormand B, Ugarte M, Riudor E. Splicing mutations, mainly IVS6-1(G>T), account for 70% of fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) gene alterations, including 7 novel mutations, in a survey of 29 tyrosinemia type I patients. *Hum Mutat.* 2002; 20(3): 180-188.
- Díaz C, Jara P. Tirosinemias. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* Madrid: Ergón, 2001; 215-219.
- Grant A, Grompe M, Lambert M, Tanguay R. Hypertyrosinemia. En: Scriver Ch R, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* Nueva York: Mc Graw-Hill, 2001; 1.777-1.807.

TABLA 1	Datos bioquímicos de los dos pacientes con tirosinemia I al diagnóstico			
	Caso 1	Caso 2	Intervalo de referencia	
Hematócrito (%)	32	25	33-39	
Glucemia (mg/dL)	14	89	64-107	
AST/ALT (U/L)	116/48	350/366	(3-56)/(2-33)	
Tiempo de protrombina (%)	44	28	80-120	
Tirosina (µmol/L)	280	473	40-90	
Metionina (µmol/L)	331	230	13-37	
Succinilacetona (mmol/molCr)	55	46	<1	
Alfafetoproteína (µg/L)	16.234	20.420	<50	

7. Paradis K, Mitchell G, Russo P. Tyrosinemia. En: Suchy FJ, ed. Liver disease in children. St. Louis: Mosby, 1994; 803-818.
8. McKiernan PJ, Roberts EA, Kelly DA. The acute by ill baby. En: Kelly DA, ed. Disease of the liver and biliary systems in children. Oxford: Blackwell Science, 1999; 52-54.
9. Larochelle J, Prive L, Saidi M, et al. Hereditary tyrosinemia with tylosiluria. Study of 44 cases in infants (in French). *Union Med Can.* 1968; 97: 762-772.
10. Ros J, Vilaseca MA, Lambruschini N, Mas A, Holme E. Evolución de un caso de tirosinemia crónica tipo I tratado con NTBC. *An Esp Pediatr.* 2001; 54(3): 305-309.
11. Ros J, Vilaseca MA, Lambruschini N, Mas A, Lindstedt S, Holme E. NTBC as palliative treatment in chronic tyrosinaemia type I. *J Inherit Metab Dis.* 1999; 22(5): 665-666.
12. Lam R, Armenta A, Kilic M, Karpen SJ, Scaglia F. Tyrosinemia. *Liver Transpl.* 2002; 8(5): 500-501.
13. Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Stradvik B. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet.* 1992; 340: 813-817.
14. Holme E, Lindstedt S. Diagnosis and management of tyrosinaemia type I. *Curr Op Pediatr.* 1995; 7: 726-732.
15. Gissen P, Preece MA, Willshaw HA, McKiernan PJ. Ophthalmic follow-up of patients with tyrosinaemia type I on NTBC. *J Inherit Metab Dis.* 2003; 26(1): 13-16.
16. Pérez-Cerdá C, Merinero B, Sanz P, Castro M, Gangoiti J, García MJ. Liver transplantation in nine Spanish patients with tyrosinaemia type I. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18: 119-122.
17. Van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GPA, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V, et al. Hereditary tyrosinaemia type 1: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology.* 1994; 20: 1.187-1.191.
18. Van Spronsen FJ, Bijleveld CM, Van Maldegem BT, Wijburg FA. Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia type I despite 2-(2-nitro-4-3-trifluoro-methylbenzoyl)-1-3-cyclohexanedione treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40(1): 90-93.
19. Belanger L, Belanger M, Larochelle J. Hereditary tyrosinemia. IV. Pathogenesis. New therapeutic perspectives. *Pediatr.* 1973; 28(1): 35-55.
20. Baumann U, Preece MA, Green A, Nelly D, McKiernan PJ. Hyperinsulinism in tyrosinaemia type I. *J Inherit Metab Dis.* 2005; 28: 131-135.
21. Holme E, Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1-3-cyclohexanedione). *J Inherit Metab Dis.* 1998; 21: 507-517.
22. Joshi SN, Venugopalan P. Experience with therapy in hereditary tyrosinaemia type I. An alternative to liver transplantation. *Ann Trop Paediatr.* 2004; 24(3): 259-265.