

## Tirosinemia tipo I, reporte de un caso

Ana Nardiello N.<sup>1</sup>, Amparo Salgado B.<sup>1</sup>, Paulina Bravo<sup>2</sup>

### Resumen

La tirosinemia tipo I es una enfermedad metabólica de herencia recesiva, causada por la deficiencia de la enzima terminal de la vía de degradación de la tirosina, llamada fumarilacetoacetato hidrolasa. Compromete principalmente el hígado, sistema nervioso central y riñones. *Objetivo:* Dada la baja frecuencia de tirosinemia tipo I en nuestro medio, consideramos importante su revisión a raíz de un caso clínico, para optimizar la sospecha diagnóstica frente a la presentación clínica y de laboratorio, e iniciar así su tratamiento en forma precoz, mejorando el pronóstico. *Caso clínico:* Reportamos un lactante de 1 mes 11 días, que ingresó al Hospital Padre Hurtado, con el diagnóstico de síndrome febril sin foco, acompañado de vómitos y distensión abdominal. Al ingreso destacó hematuria macroscópica y masa palpable en fosa renal izquierda. Se realizó ecografía abdominal destacando nefrocalcinosis y nefromegalia bilateral y exámenes de laboratorio que muestran hipercalciuria, hipercalcemia, hipofosfemia, hipoalbuminemia, transaminasas, LDH y fosfatasas alcalinas elevadas, bilirrubina con leve aumento de predominio directo, reabsorción tubular de fosfato disminuida, PTH normal, radiografías con signos de raquitismo, cultivos negativos. El paciente evolucionó con distensión abdominal, evidenciándose ascitis moderada en una nueva ecografía abdominal. En el perfil hepático completo destacó protrombina 10%, TTPK de 112 segundos. Ante la fuerte sospecha de Tirosinemia se solicitan alfa feto proteínas que muestran valor muy elevado y aminoacidemia anormal compatible con el diagnóstico. *Conclusiones:* La revisión de la literatura en relación a esta patología plantea su amplia gama de presentación clínica y las nuevas opciones de tratamiento que han mejorado el pronóstico de estos pacientes, cuales disponemos en nuestro país y fueron aplicadas en este paciente.

(**Palabras clave:** Tirosinemia, Tipo I, Tirosina, Nefrocalcinosis). Rev Chil Pediatr 73 (6); 590-594, 2002

### Tyrosinaemia Type 1: a clinical case report

Tyrosinaemia type 1 is an inherited metabolic disorder caused by the deficiency of fumaryl-acetoacetato hydrolase, a terminal enzyme in the degradation pathway of tyrosine. It affects the liver, central nervous system and the kidneys. *Objective:* The rarity of tyrosinaemia type 1 is such that we consider this report important, in order to improve the clinical and laboratory suspicion of this disorder, because with early treatment the prognosis is improved. *Case report:* a boy aged 1 month and 11 days was admitted to

1. Pediatra, Unidad de Gestión Clínica del Niño. Hospital Padre Hurtado.

2. Becada de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.



the Padre Hurtado hospital with hyperemesis, abdominal distension and fever of unknown origin. On admission he had macroscopic haematuria and a left palpable kidney. A renal ultrasound showed nephrocalcinosis and bilaterally enlarged kidneys. Biochemical screening showed hypercalciuria, hypercalcaemia, hypophosphataemia, hypoalbuminaemia, elevated alkaline phosphatase, LDH, transaminases, bilirubin, an increased tubular reabsorption of phosphate and x-ray signs compatible with rickets. All cultures were negative. The patient continued with abdominal distension and a repeat abdominal ultrasound showed mild ascites. Liver function tests were abnormal, prothrombin time 10%, TTPK 112s. Due to the high suspicion of tyrosinaemia, alpha-fetoprotein and amino acid screening were performed, the results confirming the diagnosis. *Conclusion:* The review of the related literature shows the full range of clinical presentations, and a new treatment to improve the outcome in these patients.

**(Key words:** tyrosinaemia type 1, diagnosis, clinical features). *Rev Chil Pediatr* 73 (6); 590-594, 2002

## INTRODUCCIÓN

La tirosina obtenida de las proteínas ingeridas y sintetizada en el organismo, a partir de la fenilalanina, se utiliza para la síntesis de proteínas y es un precursor de la dopamina, noradrenalina, adrenalina, melanina y tiroxina. Existen al menos tres alteraciones en la vía de degradación de la tirosina, llamadas tirosinemias. Tirosinemia tipo III, descrita recientemente, es de tipo autosómico recesivo con alteración a nivel de la segunda enzima de la vía de la tirosina, la tirosinemia tipo II o Síndrome de Richner-Hanhart o tirosinemia oculocutánea, caracterizada por retraso mental, hiperqueratosis punteada palmoplantar y úlceras corneales herpetiformes y la tirosinemia tipo I, la que se describirá a raíz de nuestro paciente. Esta es una enfermedad metabólica de herencia recesiva, causada por la deficiencia de fumarilacetoacetato hidrolasa (FHA). Compromete principalmente el hígado, riñones y sistema nervioso central, con síntomas y signos como, mal incremento ponderal, vómitos, diarrea, hepatomegalia, ascitis, ictericia, falla hepática aguda, cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, síndrome de Fanconi, raquitismo hipofosfémico y crisis neurológicas tipo porfiria. Desde su descubrimiento en la década de los '60 el tratamiento ha pasado por restricción de tirosina y fenilalanina, trasplante hepático y actualmente el uso de un inhibidor de la degradación de la tirosina a nivel de la 4 hidroxifenilpiruvato dioxigenasa, con el 2 - (2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3 -cyclohexanedione (NTBC), esta última droga disponible desde 1996. El presente

reporte describe el caso de un lactante con presentación de Tirosinemia tipo I, la cual se sospechó por el compromiso hepático y renal, descartándose por esto otros tipos de tirosinemia. Se describe su evolución clínica y exámenes que orientaron al diagnóstico, analizándose la información de la literatura al respecto.

## CASO CLÍNICO

Lactante de 1 mes 11 días, sexo masculino, con antecedentes de ser recién nacido de término grande para la edad gestacional, parto eutócico, apgar 9-9 y buen incremento ponderal, sin antecedentes familiares de importancia. Consultó en el Servicio de Urgencia del Hospital Padre Hurtado por irritabilidad, sensación febril, dolor abdominal interpretado por la madre como cólicos, vómitos escasos. Se objetivó febril (39,6° C rectal), con distensión abdominal y hematuria macroscópica. Evaluado por cirujano descartó abdomen quirúrgico. Se solicitaron exámenes que muestran PCR 0, glóbulos blancos 15 800, electrolitos plasmáticos normales; se tomaron hemocultivos, urocultivos y cultivo LCR, y se hospitalizó en la Unidad de Gestión Clínica del Niño con el diagnóstico de síndrome febril, posible foco urinario, iniciando tratamiento antibiótico. Ecografía abdominal mostró nefrocalcinosis y nefromegalia bilateral, resto normal. En el contexto de su hematuria y síndrome febril se solicitó exámenes de orina y hematológicos destacando un índice calciuria/creatininuria de 2,4 (normal hasta 0,2), hipercalcemia de

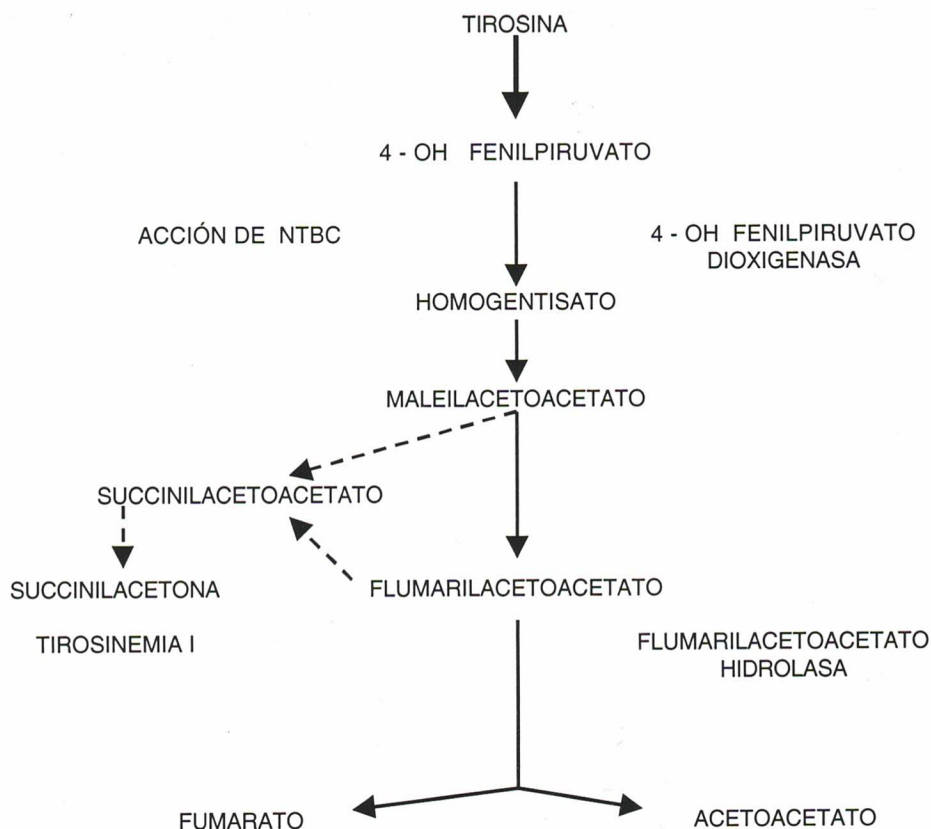


12,6 mg/dl (corregido para albúmina), hipoalbuminemia de 2,1 mg/dl, hipofosfemia de 1,5 mg/dl, fosfatasas alcalinas de 1 800 mg/dl, LDH de 726 mg/dl, gases arteriales con acidosis metabólica, filtración glomerular normal. A la luz de estos exámenes se solicitó una Parathormona que resultó normal y se calculó la reabsorción tubular de fosfato siendo de 60% (valor normal > 85%). Con estos nuevos hallazgos se revisó la radiografía de tórax encontrándose signos compatibles con raquitismo. Evolucionó en buen estado general, presentando un síndrome diarreico agudo rotavirus positivo. Luego presentó distensión abdominal progresiva, asociado a moderada irritabilidad. El examen físico de este momento hizo sospechar la presencia de ascitis, se solicitó nueva ecografía abdominal, sin cambios en relación a la primera, mostrando ascitis moderada. Se repitieron exámenes generales y perfil hepático, encontrándose como nueva alteración un tiempo de protrombina de 10% y TTPK de 112 segundos, sin haberse evidenciado nunca signos hemorrágicos. Se decidió trasladar al paciente al Área de Cuidados Críticos, manejándose aquí con albúmina, plasma fresco congelado y vitamina K, sin cambios significativos en los exámenes. Se amplió el estudio de falla hepática solicitando marcadores para hepatitis A, B, C y HIV, todos negativo. Sospechándose el diagnóstico de tirosinemia I se solicitó medición de alfa feto proteínas obteniéndose valores de 139 100 ng/ml (valores normales de 0 - 15 ng/ml), y aminoacidemia con marcado aumento de tirosina con la presencia de un aminoácido que podría corresponder a metionina, altamente sugerente de tirosinemia. Para confirmación del diagnóstico se envió muestra para estudio de succinil acetona. Se tomó contacto con los profesionales del INTA para el manejo y estudio específico de esta patología, indicándose leche especial, libre de tirosina y fenilalanina, y se incluyó al paciente en un programa de este centro para recibir el fármaco NTBC, tratamiento actual para evitar la progresión del daño hepático.

## Discusión

La Tirosinemia tipo I es una enfermedad hereditaria, de tipo autosómico recesivo, con una incidencia mundial de 1: 120 000 habi-

tantes, siendo significativamente mayor en la zona de Saguenay-Lac-St.-Jean de Québec, Canadá, donde se encuentra la mayor frecuencia de 1: 1 846 recién nacidos, siendo además en esta área, 1 de cada 22 personas, portador de la mutación<sup>1</sup>. Fue descrita por primera vez por Baber en 1956<sup>2</sup>, siendo reportados cientos de casos desde esa fecha, con variadas formas de presentación. La patogenia está dada por el déficit de la enzima flumarilacetato hidrolasa (FHA), cuyo gen está ubicado en el cromosoma 15q 23-25<sup>1</sup>, habiendo sido descritas hasta el momento 34 mutaciones distintas<sup>3</sup>. La FHA interviene en el paso final de la degradación del metabolismo de la tirosina, determinando su déficit, la acumulación de flumarilacetato y maleilacetato, los que derivan en los intermediarios tóxicos, succinilacetato y succinilacetona (figura 1), siendo la succinilacetona un inhibidor de la degradación de alanina<sup>1,2,3</sup>. Se han descrito dos formas de presentación clínica, una aguda que se presenta en los primeros meses de vida, con síntomas como mal incremento ponderal, vómitos, ictericia, hepatomegalia, hipoglicemia, ascitis, sangramiento, anorexia e irritabilidad y una forma crónica que presenta síntomas similares pero de intensidad moderada en relación a las formas agudas, generalmente se presentan en etapas más tardías de la infancia, con mal incremento ponderal, hepatomegalia, raquitismo resistente a la vitamina D, síndrome de Fanconi y crisis tipo porfiria con vómitos, dolor abdominal y alteraciones neurológicas<sup>1,2,4</sup>. El compromiso principal de la Tirosinemia tipo I afecta preferentemente a nivel hepático, renal y neurológico. A nivel hepático se manifiesta desde elevación discreta de transaminasas, pasando por ascitis, hepatomegalia, coagulopatía, cirrosis micro y macronodular hasta carcinoma hepatocelular. A nivel renal puede presentarse con disminución de la filtración glomerular, disfunción tubular renal proximal, nefromegalia, fosfaturia, glucosuria y aminoaciduria, pudiendo algunos pacientes progresar a insuficiencia renal requiriendo trasplante<sup>4</sup>. Existen algunos estudios experimentales en ratas, en que se muestra que el daño de la célula tubular renal ocurre a través de diferentes vías, determinando apoptosis celular<sup>5</sup>. Finalmente el compromiso neurológico tipo crisis de porfiria, determinado por hipertensión, dolor abdominal, vómitos, diarrea



**Figura 1.** Vía de degradación de la tirosina.

y convulsiones, puede determinar la muerte, durante las crisis. El compromiso neurológico no está directamente asociado con el compromiso hepático y está determinado por la neurotoxicidad de la succinilacetona<sup>4</sup>. Los exámenes de laboratorio muestran una elevación de las transaminasas hepáticas y bilirrubina, con disminución de los factores de coagulación, fosfaturia, hipercalcemia, glucosuria, acidosis metabólica y exámenes específicos como elevación de alfa feto proteína, aumento plasmático de tirosina y metionina y urinario de succinil acetona. En relación al estudio por imágenes, se describen en la literatura la utilidad de la ecografía y tomografía axial computada de riñón, que muestran nefromegalia, hiperecogenicidad y nefrocalcinosis entre 50% y 15% de pacientes con tirosinemia<sup>6</sup>. Hasta el año 1992 el único tratamiento para la Tirosinemia tipo I, era una dieta libre de tirosina y fenilalanina, que disminuye el daño renal, pero no previene la formación de succinilacetona, lo que determina la progresión al daño hepático<sup>7</sup>,

siendo el transplante de éste órgano la mejor opción terapéutica. En 1992 se publica el éxito de la nueva droga NTBC, usada en 5 pacientes con Tirosinemia tipo I<sup>8</sup>, cuyo principio se basa en la inhibición en la vía de degradación de la tirosina a nivel de la 4 hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (figura 1)<sup>7</sup>. En el año 1996 se autorizó y comercializó la nueva droga, y más de 300 pacientes han sido enrolados en el estudio, mejorando la sobrevida de estos niños y disminuyendo la necesidad de transplante hepático durante la infancia<sup>8</sup>, su acción se refleja en disminución de alfafetoproteínas, mejoría de la síntesis hepática y resolución del daño renal, previniendo el desarrollo de carcinoma hepatocelular<sup>7</sup>. Analizando la presentación de nuestro paciente en relación a la revisión de la literatura, destaca el predominio de síntomas de la esfera renal principalmente la fosfaturia, lo que explicaba el raquitismo y la acidosis metabólica, lo que hizo plantear un síndrome de Fanconi, pero la presencia de otras alteraciones, como la elevación de las



transaminasas, a lo que luego se agregó la aparición de ascitis, hizo que se sospechara la presencia de disfunción hepática que se evidenció con una protrombina de 10%, no habiendo jamás presentado signos de sangramiento anormal. A la luz de estos resultados es que se planteó el diagnóstico de Tirosinemia tipo I, la que se corroboró con el resultado elevado de la alfa feto proteína y luego con la aminoacidemia que mostró un aumento de tirosina y metionina. El diagnóstico y el inicio del tratamiento se llevaron a cabo entre la segunda y tercera semana de hospitalización, a los 2 meses de vida del paciente, lo que creemos de suma importancia para su pronóstico. Al interconsultar con los profesionales del INTA se inició alimentación con leche libre de tirosina y fenilalanina, y al alta, ya derivado a ese centro, inició el uso de NTBC.

Creemos de suma importancia la sospecha diagnóstica de esta patología de baja prevalencia, ya que exámenes básicos pueden orientarnos a ella y así contribuir a su detección y tratamiento precoz.

#### REFERENCIAS

1. Grompe M, St Louis M, Demers S, Al Dhalimy M, Leclerc B, Tanguay R: A Single Mutation of the Flumarylacetoacetate Hydrolase Gene in French Canadians with Hereditary Tyrosinemia Type I. *NEJM* 1994; 331: 353-7.
2. Croffie J, Gupta S, Chong S, Fitzgerald J: Tyrosinemia Type I should be suspected in infants with severe coagulopathy even in the absence of other signs of liver failure. *Pediatr* 1999; 103: 675-8.
3. Bergeron A, D'Astous M, Timm D, Tanguay R: Structural and Functional Analysis of Missense Mutations in Flumarylacetoacetate Hydrolase, the Gene Deficient in Hereditary Tyrosinemia Type I. *J Biol Chem* 2001; 276: 15225-31.
4. Feldman: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease, 6<sup>th</sup> ed. Saunders. 1998: 1091-2.
5. Sun MS, Hattori S, Kubo S, Awata H, Matsuda I, Endo F: A mouse model of renal tubular injury of tyrosinemia type I: development of de Toni Fanconi syndrome and apoptosis of renal tubular cells in Fah/Hpd double mutant. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 291-300.
6. Forget S, Patriquin HB, Dubois J, Lafortune M, Merouani A, Paradis K, Russo P: The kidney in children with tyrosinemia: sonographic, CT and biochemical findings. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 104-8.
7. Balistreri WF: Pediatric Hepatology. A half century of progress. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 191-210.
8. Holme E, Lindstedt S: Pediatric liver: helping adults by treating children. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 805-14.
9. Lindset S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B: Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4 hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992; 340: 813-7.