

Crisis neurológica en Tirosinemia hereditaria

M. Soledad Wenzel A.¹, Karin Scheuch R.², Sergio Krause H.³

Resumen

La Tirosinemia tipo I es el resultado de un error innato en la etapa final del metabolismo de la Tirosina. Sus manifestaciones clínicas son variables, las cuales pueden verse agravadas con la aparición de crisis neurológica. El objetivo del presente trabajo es reportar el caso de una preescolar portadora de la enfermedad, que desarrolló parálisis flácida asociada a insuficiencia respiratoria y que requirió conexión a ventilación mecánica.

(Palabras clave: Tirosinemia tipo I, crisis neurológica, niños).

Rev Chil Pediatr 74 (6); 604-608, 2003

Neurological crisis in hereditary tyrosinaemia

Type I tyrosinaemia results from an inborn error in the final step of tyrosine metabolism. Clinical manifestations are diverse and worsen with the development of neurological crises. The aim of this article is to report the clinical course of a child with this disease who developed a flaccid paralysis with respiratory failure and needed mechanical ventilation.

(Key words: Type I tyrosinaemia, neurological crisis, children).

Rev Chil Pediatr 74 (6); 604-608, 2003

INTRODUCCIÓN

La Tirosinemia tipo I es un error innato del metabolismo por defecto autosómico recesivo, lo cual se traduce en un déficit enzimático que altera la vía metabólica de la Tirosina. El primer caso clínico fue descrito en el año 1956¹, pero sólo en el año 1977 se demostró el déficit enzimático².

Sus manifestaciones son variables, presentándose como insuficiencia hepática aguda o crónica, disfunción tubular renal tipo Fanconi y carcinoma hepatocelular, manifestaciones

que pueden verse agravadas con la aparición de crisis neurológicas. Estas se caracterizan por episodios agudos de neuropatía periférica. Clínicamente las crisis se dividen en dos fases: el primer período con intenso dolor, parestesias, vómitos, signos autonómicos (hipertensión, taquicardia e íleo) y algunas veces parálisis progresiva; seguido de un período de recuperación que en la mayoría de los casos ocurre en la primera semana, sin embargo, hay casos descritos en la literatura que pueden llegar a requerir ventilación mecánica por períodos prolonga-

1. Médico. Servicio de Pediatría, Hospital Regional Valdivia. Instituto de Pediatría, Universidad Austral de Chile.
2. Becada de pediatría. Instituto de Pediatría, Universidad Austral de Chile. Servicio de Pediatría Hospital Regional Valdivia.
3. Médico. Instituto de Pediatría, Universidad Austral de Chile.

Trabajo recibido el 27 de enero de 2003, devuelto para corregir el 10 de abril de 2003, segunda versión 7 de julio de 2003, aprobado para publicación 14 de julio de 2003.

dos de hasta tres meses³. El estudio electrofisiológico evidencia signos de degeneración axonal, con velocidad de conducción normal, disminución de amplitud de onda y aumento del umbral de estimulación que progresa a ausencia de función nerviosa periférica.

A continuación se describe un caso de Tirosinemia tipo I que presentó severas manifestaciones neurológicas, las que motivaron una prolongada hospitalización en nuestro servicio.

CASO CLÍNICO

Preescolar de cinco años de edad, sexo femenino, portadora de Tirosinemia tipo I diagnosticada al mes de vida por presentar cuadro clínico sugerente de sepsis asociada a coagulopatía, en que se descartó etiología bacteriana por exploratoria y evolución clínica. En ese momento se sospechó enfermedad metabólica dado el antecedente de hermano portador de tirosinemia fallecido a los 22 meses de edad en insuficiencia hepática.

A los tres meses de edad inició tratamiento con dieta restringida de Tirosina y Fenilalanina más NTBC [2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoi)-1,3-ciclohexanediona]. Al momento de su ingreso llevaba veinte días sin recibir el fármaco por no estar disponible en Chile, y en los últimos cinco días presentaba compromiso del estado general, decaimiento, pérdida de fuerzas progresiva, náuseas y convulsiones generalizadas..

Al examen físico de ingreso presentaba marcha inestable, sin compromiso de conciencia, comprobándose en las siguientes horas signos de dificultad respiratoria progresiva asociada a debilidad muscular, posición en hiperextensión, irritabilidad, dolor abdominal e imposibilidad de bipedestación. Evolucionó con fatiga muscular e insuficiencia respiratoria por lo que se conectó a ventilación mecánica al segundo día de hospitalización.

Durante la primera semana evolucionó con compromiso multisistémico, desarrollando desde el punto de vista renal una tubulopatía tipo Fanconi difícil de tratar, requiriendo grandes aportes de electrolitos (Na, K, P) y albúmina. La excreción fraccional de sodio se mantuvo persistentemente elevada y además presentó hipertensión refractaria a tra-

tamiento habitual con nifedipino y captopril, lográndose su estabilización con propanolol. La función hepática alterada se reflejó en prolongación del tiempo de protrombina que se manejó con administración de Vitamina K.

Desde el punto de vista neurológico presentó nuevos episodios de convulsiones focalizadas, las cuales se trataron con fenobarbital. El TAC de cerebro fue normal y el EEG informado como "organización insuficiente, lentitud y actividad paroxística epileptiforme frontal izquierda". La debilidad muscular del ingreso progresó a parálisis flácida arrefléctica en una semana, asociándose posteriormente hipotrofia y emaciación de las masas musculares. El citoquímico de LCR fue normal, la electromiografía realizada en nervios sensitivos, motores y músculo deltoides concluyó signos de daño axonal sensitivo motor sin signos de reinervación.

Además cursó con cuadros infecciosos intercurrentes (bronconeumonía e infección del tracto urinario) tratados con antibióticos para gérmenes intrahospitalarios, con buena respuesta.

El tratamiento con NTBC se reinstaló once días después de su ingreso. Permaneció estable con la clínica antes descrita hasta el mes y medio de hospitalización, en que inició una lenta y progresiva regresión de toda la sintomatología. Se normalizaron los parámetros de función hepática, mejoró la función tubular renal y desapareció la hipertensión. Desde el punto de vista motor, la parálisis comenzó a regresar gradualmente, lográndose desconexión del ventilador mecánico a los 87 días. La electromiografía de control reveló signos de daño mielínico sensitivo moderado de extremidades superiores y severo de las inferiores, además de importante daño motor. A los tres y medio meses de su hospitalización fue trasladado a un centro de rehabilitación recuperando la marcha al 4° mes de tratamiento.

DISCUSIÓN

La Tirosinemia hereditaria tipo I es producida por defecto autosómico recesivo localizado en el cromosoma 15⁴, su frecuencia es de 1: 100 000 en la población general y de 1:1 850 entre francocanadienses de Quebec⁵. Se traduce en déficit de la enzima fumarilacetoacetatohidrolasa (FAH), el cual interfiere en el metabolismo normal de la

tirosina, produciéndose acumulación de fumarilacetoacetato, maleiloacetato y secundariamente succinilacetona y ácido delta aminolevulínico (ALA)^{6,7} (figura 1).

El daño hepático y renal es causado por la succinilacetona y sus precursores inmediatos (fumarilacetoacetato y maleiloacetato) que interactúan con grupos sulfidrilos en el hígado y riñón. Además la succinilacetona puede inhibir el transporte renal de glucosa y aminoácidos⁸.

En el hígado se evidencia infiltración esteatósica, necrosis, colestasis y fibrosis que progresa de cirrosis micronodular a macronodular. Evolucionando en algunos de los casos a carcinoma hepatocelular⁹.

El compromiso neurológico se explica por ser la succinilacetona un análogo estructural del ácido delta aminolevulínico (ALA) y un inhibidor competitivo de ALA deshidratasa, con el consecuente aumento de ALA (neurotóxico), similar a lo que sucede en las crisis de porfiria³ (figura 2).

En esta existen diversos factores que precipitan las crisis neurológicas como hormonas sexuales, fármacos, alcohol, enfermedades infecciosas y la dieta adelgazante, por disminución del grupo Hem que genera retroalimentación positiva en ALA sintetasa, acumulándose ALA lo que puede perpetuar las crisis¹⁰.

El diagnóstico se basa en el aumento de

tirosina, fenilalanina, succinilacetona y ALA (este último al existir compromiso neurológico)³. Se puede realizar diagnóstico prenatal, midiendo la elevación de la succinilacetona en el líquido amniótico mediante análisis de la fumarilacetoacetato hidrolasa en células amnióticas o en vellosidades coriónicas¹¹. Últimamente se está buscando mutaciones del gen de FAH⁴. De los exámenes complementarios, las pruebas de función hepática pueden estar normales o alteradas según el compromiso del órgano, de la misma manera las pruebas de función tubular renal. La ecografía abdominal y biopsia hepática se realizan en sospecha de cirrosis o carcinoma. La electromiografía es muy importante para la evaluación y evolución del compromiso neurológico. En casos muy justificados se hará biopsia de nervio periférico³.

El tratamiento consiste en apoyo nutricional, con dieta restringida en fenilalanina y tirosina, dependiendo del estado metabólico y la acumulación de succinilacetona, además de aporte calórico aumentado en base preferentemente a hidratos de carbono. El NTBC (inhibidor de 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa) previene la acumulación de fumarilacetoacetato, succinilacetona y ALA, mejorando la función hepática, renal y evitando la aparición de crisis neurológicas¹². Algunos autores han utilizado hematina (inhibidor de ALA sintetasa) para corregir las

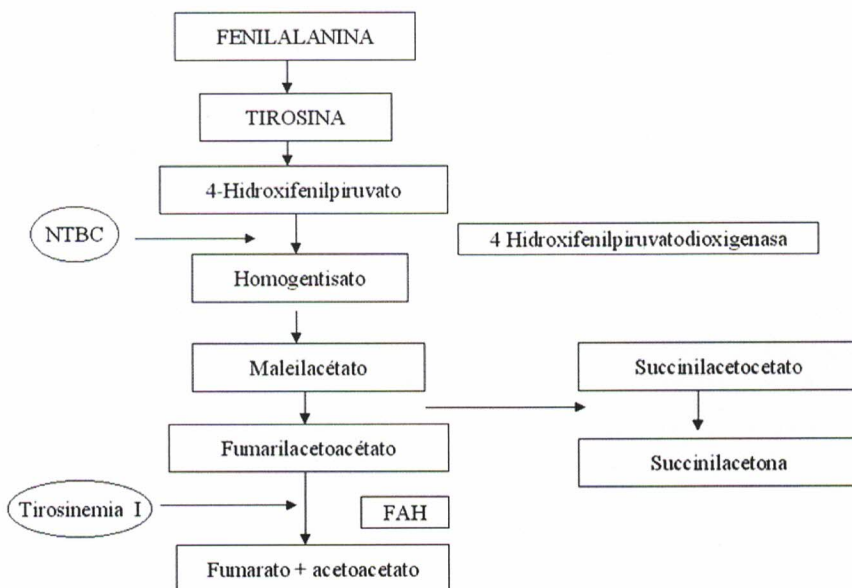


Figura 1. Metabolismo de la tirosina.

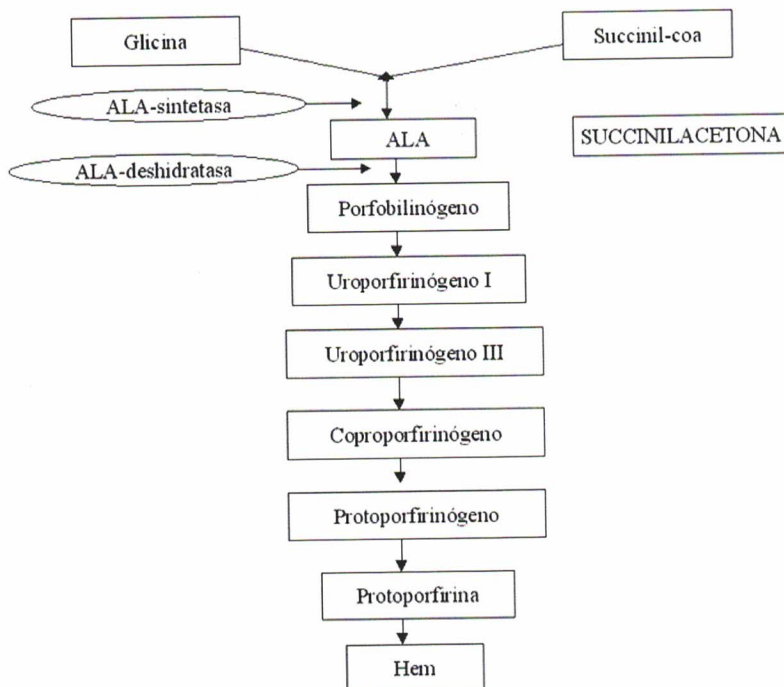


Figura 2. Metabolismo del neurotóxico.

crisis neurológicas con daño hepático durante el tiempo que el paciente espera el trasplante, sin embargo, los estudios son poco concluyentes por lo cual no existe consenso en su recomendación¹³. En la actualidad, con un diagnóstico precoz y tratamiento con NTBC bien llevado, el trasplante hepático sólo se reserva para casos con cáncer o cirrosis hepática¹⁴. En casos con falla renal importante se podría plantear doble trasplante (hígado y riñón) y estudios actuales en animales de experimentación indican que en estos casos se podría utilizar terapia génica y trasplante de hepatocitos¹⁵.

REFERENCIAS

- 1.- Beber M: A case of congenital cirrhosis of the liver with renal tubular defects akin to those in the Fanconi syndrome. Arch Dis Child 1956; 31: 335-9.
- 2.- Lindblad B, Lindstedt S, Steen G: On the enzymic defects in hereditary tyrosinemia. Proc Natl Acad Sci USA 1977; 74: 4641-5.
- 3.- Mitchell G, Larochelle J, Lambert M, et al: Neurologic crisis in hereditary tyrosinemia. N Engl J Med 1990; 322: 432-7.
- 4.- Aponte JL, Segal GA, Hauser LJ, et al: Point mutations in the murine Fumarylacetoacetate hydrolase gene: Animal models for the Human genetic disorder hereditary tyrosinemia type 1. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 641-5.
- 5.- Paradis K: Tyrosinemia: the Quebec experience. Clin Invest Med 1996; 19: 311-6.
- 6.- Kvittingen EA: Hereditary Tyrosinemia type I an overview. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1986; 184: 27-34.
- 7.- Colombo M, Cornejo V, Raimann E: Errores Innatos en el Metabolismo del Niño. Editorial Universitaria, Santiago de Chile 1999.
- 8.- Spencer PD, Roth KS: Effects of succinylacetone on amino acid uptake in the rat kidney. Biochem Med Metab Biol 1987; 37: 101-9.
- 9.- Day DL, Letourneau JG, Allan BT, et al: Hepatic regenerating nodules in hereditary tyrosinemia. AJR Am J Roentgenol 1987; 149: 391-3.
- 10.- Nordmann I: Porfirias hereditarias. En: Rodes J. Tratado de Hepatología Clínica. 2a. ed. Barcelona. Masson. 2001: 1601-17.
- 11.- Jakobs C, Stellaard F, Kvittingen EA, Henderson M, Lilford R: First-trimester prenatal diagnosis of tyrosinemia type I by amniotic fluid succinylacetone determination. Prenat Diagn 1990; 10: 133-4.
- 12.- Pitkanen ST, Salo MK, Heikinheimo M: Hereditary tyrosinemia type I: from basics to progress in

- treatment. *Ann Med* 2000; 32: 530-8.
- 13.- *Rank JM, Pascaul-Leone A, Payne W, et al:* Hematin therapy for the neurologic crisis of tyrosinemia. *J Pediatr* 1991; 118: 136-9.
- 14.- *Holme E, Lindstedt S:* Nontransplant treatment of tyrosinemia. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 805-14.
- 15.- *Grompe M:* The pathophysiology and treatment of tyrosinemia type 1. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 563-71.
- 16.- *Mitchell Grant A:* Hypertyrosinemia. En: *Scriver Ch The Metabolic and Molecular Bases of inherited disease*, 2001; 1077-06.

AVISO A LOS AUTORES

Se recuerda a los autores que los artículos publicados en otro idioma en revistas extranjeras pueden ser propuestos para publicación secundaria si se ajustan a las recomendaciones del Comité Internacional de Revistas biomédicas, *Rev Chil Pediatr* 1999; 70 (2): 145-161