



ARTÍCULO ESPECIAL

## e Recomendaciones y manejo de la tirosinemia hereditaria Tipo I o Tirosinemia hepatorenal

M.L. Couce<sup>a,\*</sup>, L. Aldámiz-Echevarría<sup>b</sup>, A. Baldellou<sup>c</sup>, J. Blasco<sup>d</sup>, M.A. Bueno<sup>e</sup>, J. Dalmau<sup>f</sup>, A. De La Vega<sup>g</sup>, M. Del Toro<sup>h</sup>, C. Díaz<sup>g</sup>, R. Lama<sup>g</sup>, E. Leao<sup>i</sup>, M. Marrero<sup>j</sup>, V.M. Navas<sup>d</sup> y G. Pintos<sup>k</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Trastornos Metabólicos, Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

<sup>b</sup>Unidad de Metabolismo, Hospital de Cruces, Barakaldo, España

<sup>c</sup>Departamento de Pediatría, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

<sup>d</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Materno Infantil Carlos Haya, Málaga, España

<sup>e</sup>Unidad de Metabolopatías, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>f</sup>Unidad de Nutrición y Metabolopatías, Hospital Infantil La Fe, Valencia, España

<sup>g</sup>Servicio de Hepatología y Trasplante hepático Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid

<sup>h</sup>Unidad de Neurología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, España

<sup>i</sup>Unidad de Enfermedades Metabólicas, Servicio de Pediatría, Hospital de S. Joao, Porto, Portugal

<sup>j</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Ntra Señora de Sonsoles, Ávila, España

<sup>k</sup>Unidad de Nefrología y Metabolismo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

Recibido el 7 de enero de 2010; aceptado el 1 de marzo de 2010

Disponible en Internet el 1 de septiembre de 2010

### PALABRAS CLAVE

Tirosinemia;  
Fallo hepático;  
Nitisonona

### Resumen

La Tirosinemia tipo I es una enfermedad potencialmente letal si no se diagnostica y trata adecuadamente. Los avances diagnóstico terapéuticos en los últimos años han mejorado ostensiblemente el pronóstico de estos pacientes.

Por ello es importante que el pediatra disponga de una guía de práctica clínica con recomendaciones para el diagnóstico, y manejo terapéutico de esta enfermedad que contribuya a una adecuada actuación.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.luz.couce.pico@sergas.es (M.L. Couce).

**KEYWORDS**

Tyrosinemia;  
Acute liver failure;  
Nitisinone

**Recommendations and management of Type I hereditary or hepatorenal Tyrosinemia****Abstract**

Tyrosinemia type I is a potentially lethal disease if not diagnosed and treated properly. Diagnostic and therapeutic advances in recent years have significantly improved the prognosis for these patients.

It is therefore important that the pediatrician has a clinical practice guideline with recommendations for diagnosis and treatment of this disease that leads to the appropriate intervention.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Etiología**

Es debida al déficit de fumarilacetoacetato hidrolasa. Es una enfermedad rara, con una prevalencia en general no mayor de 1/100.000 recién nacidos vivos<sup>1</sup>.

**Sintomatología**<sup>1-3</sup>

Se manifiesta fundamentalmente en:

**Hígado**

La crisis hepática aguda es la forma de presentación más frecuente, con alta mortalidad sin el tratamiento adecuado: suele debutar entre los 15 días y los 2 meses en forma de fracaso hepático agudo o bien antes de los 6 meses de vida con datos de insuficiencia hepatocelular con coagulopatía, sangrado gastrointestinal, ictericia, ascitis y hepatomegalia.

Forma crónica: el debut es más tardío, y en ella se produce una lesión progresiva que evoluciona hacia cirrosis.

Una complicación que puede darse en ambas formas es el hepatocarcinoma, sobre todo en la segunda década de la vida.

**Riñón**

Lo más frecuente es afectación tubular proximal que da lugar a un síndrome de Fanconi con glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia y bicarbonaturia. Debido a la fosfaturia desarrollan raquitismo hipofosfatémico. Puede presentarse en alguna ocasión como insuficiencia renal aguda, y es frecuente la nefrocalcinosis secundaria a hipercalcemia.

**Otros síntomas**

Hipoglucemia (por hiperinsulinismo), neuropatía periférica (seudoporfiria), miocardiopatía hipertrófica.

**Diagnóstico****1. Bioquímico:****1.1. Analítica básica.**

- Afectación hepática: alteración de los factores de coagulación: tiempo de protrombina, tiempo

parcial de tromboplastina, fibrinógeno. Se alteran en mucho mayor grado que las transaminasas y bilirrubina. Puede haber hiperamoniemia moderada.

- Hipoglucemia.
- Suelen presentar marcado aumento de  $\alpha$  feto-proteína.
- Afectación renal: hipofosforemia, hiperfosfaturia, glucosuria, aminoaciduria, acidosis metabólica.

**1.2. Analítica específica:**

- Aminoácidos plasmáticos: hipertirosinemia (generalmente tirosina  $> 300 \mu\text{mol/l}$ ), hipermetioninemia. A veces no es un aumento marcado, pero destacan en relación con el resto de aminoácidos.
- Aminoácidos urinarios: hiperaminoaciduria generalizada.
- Niveles elevados de ácido  $\delta$  aminolevulínico en orina.
- Succinilacetona en sangre y orina: su presencia es patognomónica para el diagnóstico.
- Ácidos orgánicos: niveles aumentados en orina de los ácidos 4 hidroxifenil derivados (4-hidroxifenil-láctico, 4-hidroxifenilacético, 4 hidroxifenilpirúvico), acúmulo de succinilacetoacetato.

2. Eco abdominal/ resonancia magnética: puede haber nódulos hepáticos (pueden estar presentes al diagnóstico y desaparecer después del inicio del tratamiento). Puede haber aumento del tamaño renal y nefrocalcinosis.

**3. Enzimático.**

- Déficit de fumarilacetoacetato hidrolasa en cultivo de linfocitos, eritrocitos o fibroblastos.
- Actividad disminuida de porfobilinógeno sintasa (PBG-S) o  $\delta$  aminolevulínico dehidratasa ( $\delta$ -ALAD) en sangre total heparinizada o eritrocitos.

4. Se puede recurrir directamente si hay alta sospecha clínica y bioquímica al estudio genético. En España la mutación más prevalente es la IVS6-1 ( $g > t$ ).

5. Diagnóstico prenatal: es posible por la succinilacetona en líquido amniótico, por estudio enzimático en vellosidades coriónicas o por análisis de mutaciones en vellosidad corial o amniocitos si las mutaciones familiares están identificadas.

6. Cribado neonatal precoz: se utiliza en muchos centros la determinación de tirosina pero es poco sensible y

**Tabla 1** Tirosinemia tipo I. Diagnóstico diferencial

<i>Disfunción hepatocelular severa</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemocromatosis neonatal</li> <li>• Infección viral o bacteriana</li> <li>• Tóxicos</li> </ul>
<i>Errores congénitos del catabolismo de la tirosina</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirosinemia transitoria del recién nacido</li> <li>• Tirosinemia tipo I o hepatorenal</li> <li>• Tirosinemia tipo II u oculocutánea</li> <li>• Tirosinemia tipo III</li> </ul>
<i>Otros errores congénitos del metabolismo</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Galactosemia</li> <li>• Glucogenosis tipo I</li> <li>• Fructosemia</li> <li>• Defectos de <math>\beta</math>-oxidación</li> </ul>
<i>Otros</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• S. hemofagocítico</li> </ul>

específica. Se aconseja la cuantificación de succinilacetona en sangre u orina<sup>4-6</sup>.

El diagnóstico diferencial se refleja en la tabla 1.

## Tratamiento

- Nitisinona (NTBC)<sup>7,8</sup>: es el pilar fundamental del tratamiento. La dosis inicial es de 1 al 2 mg/kg/d repartido en 2 dosis, se modificará en función de la respuesta individual del paciente y los niveles plasmáticos. Con fallo hepático agudo iniciar a 2 mg/kg/d. En algunos casos pueden ser efectivas dosis más bajas de NTBC dependiendo de la evolución clínica y de parámetros analíticos<sup>9</sup>. Es muy importante el inicio del tratamiento precoz para una evolución satisfactoria con mínimo riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma.
- Dieta restringida en fenilalanina y tirosina con aporte energético suficiente para evitar catabolismo. Si los niveles de fenilalanina son inferiores a 35  $\mu$ mol/l, a pesar de suficiente aporte de proteína natural con niveles de tirosina en límite alto de la normalidad, se debe suplementar con fenilalanina<sup>10</sup>.
- Trasplante hepático, reservado únicamente a los pacientes críticamente enfermos que no mejoran con NTBC (2 semanas sin mejoría bioquímica de la coagulopatía, con factor V y VII por debajo del 20 al 30%) y a los pacientes con carcinoma hepatocelular.

Después del trasplante se valorará la administración de pequeñas dosis de NTBC, <0,2 mg/kg en función de la presencia de succinilacetona y disfunción tubular/glomerular.

## Embarazo

Se deben llevar a cabo controles bioquímicos muy estrictos con monitorización intensiva de los niveles de fenilalanina y tirosina desde 3 meses antes de quedarse embarazada y durante todo el embarazo para evitar teratogénesis.

Aunque en el momento actual no hay evidencia fuerte de teratogenicidad con pequeñas dosis de NTBC, no se posee experiencia definitiva acerca de la dosis o nivel de seguridad de NTBC durante el embarazo.

Se ha documentado embarazo e hijo/a sanos en pacientes con trasplante hepático y Tirosinemia I.

NTBC en varones no es espermatotóxico.

## Monitorización del tratamiento con NTBC/dieta

- AFP ( $\alpha$  fetoproteína): los niveles deben estar en rango normal (<10 ug/l, en lactantes hasta los 12 meses se consideran normales valores AFP de hasta 77 ug/l en niñas y 28 ug/l en niños), puede haber un ascenso transitorio importante al inicio del tratamiento (durante no más de 3 meses). Posteriores ascensos inesperados o la no normalización pueden alertar de un hepatocarcinoma<sup>11,12</sup>.
- Función hepática, renal, hemograma (trombopenia, neutropenia), análisis de coagulación.
- Estudios de imagen: ecografía abdominal, RMN abdominal, ecocardiografía.
- Aminoácidos plasmáticos: mantener los niveles de tirosina entre 200 y 500  $\mu$ mol/l, por su efecto en el desarrollo cognitivo y para evitar su depósito en forma de cristales en la piel y en los ojos. Se debe realizar exploración ocular regular. Niveles de fenilalanina entre 35 y 120  $\mu$ mol/l.
- Succinilacetona en sangre (sangre seca o plasma): <0,1  $\mu$ mol/l y en orina : <1 mmol/mol creatinina.
- Niveles de NTBC, mantener entre 30–60  $\mu$ mol/l si los niveles son medidos por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC).
- Opcional nivel de ácido  $\delta$ -aminolevulínico en orina, entre 0 y 3 mmol/mol creatinina<sup>13</sup>.
- Valoración neuropsicológica y conductual, es frecuente un desarrollo cognitivo menor<sup>14</sup> sin saber con seguridad a que es debido, podría influir la enfermedad en sí, los niveles elevados de tirosina o los niveles excesivamente disminuidos de fenilalanina, o el propio tratamiento farmacológico.

## Frecuencia de los controles

Los controles analíticos se realizarán con mayor o menor frecuencia en función del tiempo transcurrido desde el diagnóstico y la situación clínica: inicialmente bisemanal o mensual y posteriormente cada 3 meses.

Si el paciente está estabilizado se llevará a cabo ecografía abdominal cada 6 meses y RMN abdominal anual.

Ecocardiografía bianual.

## Monitorización postrasplante de hígado

- Succinilacetona en sangre y orina.
- Aminoácidos plasmáticos.
- Valorar función glomerular/tubular.

## Pronóstico

El tratamiento con NTBC mejoró considerablemente el pronóstico de esta enfermedad, sólo un 10% de los pacientes

no responden a este tratamiento y pueden desarrollar enfermedad hepática progresiva. El riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma es menor si se diagnostican por cribado y se instaura un tratamiento precoz. De todas formas es necesario efectuar seguimiento a largo plazo para extraer resultados definitivos<sup>14</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Díaz Fernández C, De la Vega Bueno A, Jara Vega PP. Tirosinemias. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias, 3 ed. Madrid: Ergón; 2010. p. 449–64.
2. Pérez-Cerdá C, Del Toro M, Díaz M C, Jara P. Tirosinemia hereditaria tipo I. En: Sanjurjo P, Couce ML, Pintos P, Ribes A, Merinero B, editores. Protocolos de Diagnóstico y Tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo. Madrid: Enar S.A; 2007. p. 179–96.
3. Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: a review. *Pediatr Dev Pathol.* 2001;4:212–21.
4. Sander J, Janzen N, Meter M, Sander S, Steuerwald U, Holtkamp U, et al. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia: Tandem mass spectrometric quantification of succinylacetone. *Clin Chem.* 2006;52:482–7.
5. La Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Fernandez MR, Donati MA, et al. The inclusion of succinylacetone as marker for tyrosinemia type I in expanded newborn screening programs. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2008;22:812–8.
6. Al-Dirbashi OY, Rashed MS, Brink HJ, Jakobs C, Filimban N, Al-Ahaidib LY, et al. Determination of succinyl acetone in dried blood spots and liquid urine as a dansylhydrazone by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2006;831:274–80.
7. McKiernan PJ. Nitisinone in the treatment of hereditary tyrosinemia type 1. *Drugs.* 2006;66:743–50.
8. Santra S, Baumann U. Experiencia com nitisinona para el tratamiento farmacológico de la tirosinemia hereditaria tipo 1. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:1229–36.
9. El-Karakasy H, Rashed M, El-Sayed R, El-Raziky M, El-Koofy N, El-Hawary M, et al. NTBC therapy for tyrosinemia type 1: how much is enough? *Eur J Pediatr.* 2009, doi: 10.1007/s00431-009-1090-1.
10. Ruiz M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J, Gómez L. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo, 2 ed. Madrid: Drug Farma; 2007. p. 111–313.
11. Koelink CJ, van Hasselt 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;89:10–5.
12. Arıkan C, Kilic M, Nart D, Ozgenc F, Ozkan T, Tokat Y, et al. Hepatocellular carcinoma in children and effect of living-donor liver transplantation on outcome. *Pediatr Transplant.* 2006;10:42–7.
13. Ashorn M, Pitkänen S, Salo MK, Heikinheimo M. Current strategies for the Treatment of Hereditary Tyrosinemia Type I. *Paediatr Drugs.* 2006;8:47–54.
14. Masurel-Paulet A, Poggi-Bach J, Rolland MO, Bernard O, Guffon N, Dobbelaire D, et al. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: Long-term outcome in French patients. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31:81–7.