

PROTOCOLOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de tirosinemia tipo I o hepatorenal

(An Esp Pediatr 2000; 53 [Supl 2]:10-15)

Introducción

La tirosina se considera un aminoácido semiesencial en humanos, ya que se obtiene de la hidrólisis de las proteínas de la dieta o de la hidroxilación de la fenilalanina. La tirosina puede ser anabolizada para la producción de catecolaminas y melaninas o bien ser degradada en el citoplasma de los hepatocitos (fig.1).

Tirosinemia hereditaria tipo I

La tirosinemia hereditaria tipo I (THI) o tirosinemia hepatorenal (McKusick 276700) es una enfermedad autosómica recesiva causada por la deficiencia de la enzima fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH), última enzima en la vía degradativa de la tirosina. Los síntomas clínicos son variables e incluyen fallo hepático agudo, cirrosis, carcinoma hepatocelular (CHC), síndrome renal de Fanconi y neuropatía periférica. Bioquímicamente se caracteriza por hipertirosinemia (HT), tirosiluria (concentraciones aumentadas en orina de tirosina y ácidos 4-hidroxifenil derivados) y valores elevados de succinilacetona (SA) en plasma y orina, metabolito este último patognomónico de la enfermedad¹. El gen humano de la FAH ha sido clonado y mapeado en el cromosoma 15². Existe una gran heterogeneidad genética y se han descrito hasta la fecha más de 30 mutaciones, no pudiéndose establecer una clara correlación fenotipo-genotipo. Se han registrado numerosos casos de THI en

Europa septentrional, especialmente en los países escandinavos, y en la región de Saguenay Lac St Jean, en la provincia de Québec, Canadá. La incidencia de la enfermedad en esta zona es de 1/1.800 recién nacidos, mientras que en el resto de la población mundial se estima una frecuencia de 1/100.000.

Fisiopatología

No se conoce bien el mecanismo por el que se produce la patología hepatorenal, aunque es poco probable que sea causada por la HT, ya que ésta se encuentra en otras enfermedades hereditarias que cursan sin síntomas hepáticos ni renales. Sin embargo, se ha demostrado que el fumarilacetoacetato (FAA), sustrato de FAH, y su precursor, el maleilacetoacetato (MAA), son hepatotóxicos y mutagénicos³. El mecanismo fisiopatológico mejor establecido en la THI es el papel de la SA en los episodios agudos de neuropatía periférica porfiria-like. La SA es el inhibidor más potente que se conoce de la enzima porfobilinógeno sintasa (PBG-S) o δ -aminolevulínico deshidratasa (δ -ALAD)⁴, enzima que cataliza la síntesis del porfobilinógeno a partir del ácido δ -aminolevulínico en la ruta de biosíntesis del grupo hemo (fig.1). En los pacientes con THI se encuentran valores aumentados de δ -ALA en orina, apoyando la teoría de la toxicidad de este compuesto como responsable de las crisis neurológicas de la THI.

Diagnóstico.

Diagnóstico Diferencial de la hipertirosinemia

La hipertirosinemia puede ser secundaria a enfermedades hereditarias o adquiridas (tabla1). Las causas más frecuentes de HT son las hepatopatías y la

elevados de forma inespecífica los valores plasmáticos de tirosina y metionina. El hallazgo de una disfunción tubular renal en

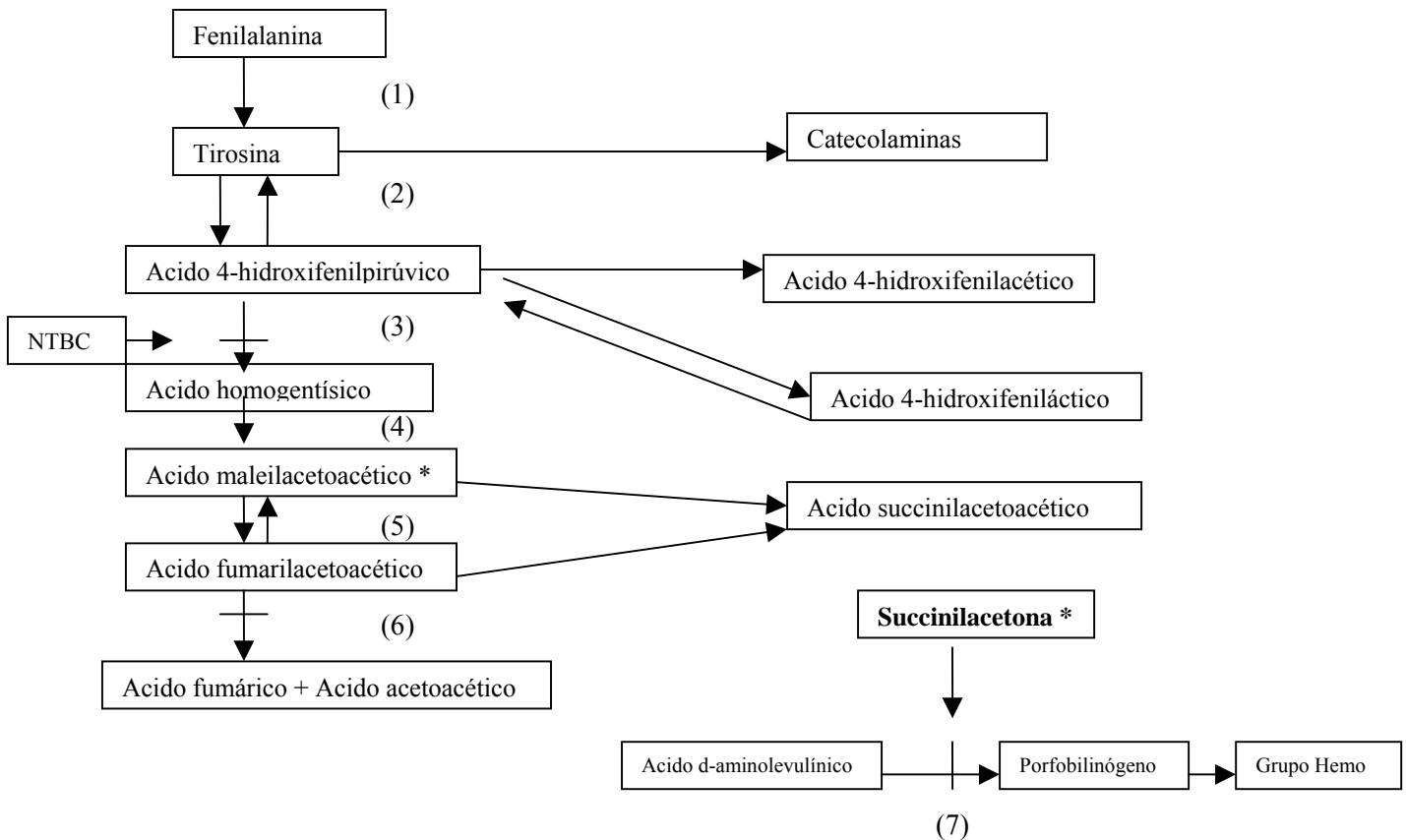


Figura1. Metabolismo de la tirosina. (1) Fenilalanina hidroxilasa (PAH); (2) aminotrasferasa (TAT); (3) 4-hidroxfenilpiruvato dioxigenasa (4-HPPD); (4) ácido homogentísico oxidasa (HGO); (5) maleilacetoacetato isomerasa (MAI); (6) fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH). Se indican intermediarios tóxicos (*), el sitio de actuación del NTBC y de inhibición de la enzima porfobilinógeno sintasa (PBG-S) (7) por la succinilacetona.

tirosinemia neonatal transitoria. La tirosinemia transitoria en el recién nacido es el resultado de la combinación de la inmadurez de la enzima 4-HPPD, de una ingesta elevada de proteínas y de una relativa deficiencia de vitamina C. En la práctica, el problema diagnóstico más difícil se plantea ante la HT observada en el contexto de una disfunción hepática de etiología desconocida, ya que en la cirrosis y en el fallo hepático agudo pueden estar

un paciente con fallo hepatocelular sugiere una THI, pero se puede también observar en la galactosemia, la intolerancia hereditaria de la fructosa, la glucogenosis tipo I, algunas acidosis lácticas y la enfermedad de Wilson.

Diagnóstico de la THI

Se basa en la sintomatología clínica, los exámenes bioquímicos y los estudios genéticos.

En la tabla 2 se recogen los hallazgos clínicos y bioquímicos más frecuentes de la enfermedad.

TABLA 1. Causas de hipertirosinemia

Disfunción hepatocelular grave	
Errores congénitos del catabolismo de la tirosina	
	Tirosinemia transitoria del recién nacido
	Tirosinemia tipo I o hepatorenal (deficiencia de FAH)
	Tirosinemia tipo II u uculocutánea (deficiencia de TAT)
	Tirosinemia tipo III (deficiencia de 4-HPPD)
Errores innatos del metabolismo	
	Galactosemia
	Glucogenosis tipo I
	Intolerancia hereditaria a la fructosa
	Acidosis láctica
	Enfermedad de Wilson
Otras	
	Escorbuto
	Hipertiroidismo
	Estado posprandial

TABLA 2. Hallazgos clínicos y bioquímicos en la tirosinemia hereditaria tipo I

Síntomas	
Vómitos	Hepatomegalia
Fallo en el crecimiento	Ictericia
Irritabilidad	Ascitis
Letargia	Tendencia al sangrado
	Nefromegalia
Bioquímica	
Hipertirosinemia	Tirosiluria
Hipertioninemia	Aumento de succinilacetona
Hiperbilirrubina	Aumento ácido δ-aminolevulínico
Hupoglucemia	Síndrome Fanconi-like
Hipoprotrombinemia	Hiperaminoaciduria
Hipofosferemia	Hiperfosfaturia
Factores de coagulación alterados	
Transaminasas elevadas	
Aumento de α-fetoproteína	
Patología	
Raquitismo	Cirrosis
Síndrome porfiria-like	Carcinoma hepático
Crisis neurológicas	

Síntomas clínicos

Los pacientes afectados de THI se han clasificado tradicionalmente en relación a la presentación clínica en : a) forma aguda (tipo franco-canadiense) caracterizada por un rápido deterioro de las funciones hepáticas y renales con muerte en la infancia por fallo hepático, y b) forma crónica (tipo escandinavo) con disfunción renal, cirrosis y carcinoma hepatocelular . Con respecto a la edad de presentación, los pacientes se clasifican como de : a) presentación muy temprana (< 2 meses); b) presentación temprana (2-6 meses); presentación tardía (>6 meses).

Los recién nacidos diagnosticados en el cribado neonatal suelen presentar un aspecto saludable, aunque algunos ya tienen hepatomegalia, factores de coagulación alterados y transaminasas ligeramente elevadas. La THI se manifiesta en tres órganos diana: el hígado, el riñón y el sistema nervioso periférico.

Manifestaciones hepáticas. La crisis hepática aguda suele ser la forma de presentación más habitual, generalmente desencadenada por una infección intercurrente. Se manifiesta con ascitis, sangrado gastrointestinal, hepatomegalia e ictericia. Los factores de coagulación se encuentran disminuidos; los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina aumentados; las transaminasas elevadas; la α-fetoproteína suele estar elevada (>400.000 µg/l).

La enfermedad hepática crónica se caracteriza por la aparición de cirrosis y un riesgo muy elevado de carcinoma hepatocelular (CHC). La presencia de nódulos hepáticos en la TC o en la ecografía puede sugerir la existencia de CHC, aunque estas técnicas no distinguen entre nódulos regenerativos o de CHC⁵. Tampoco los valores séricos de α-fetoproteína son útiles para discriminar entre nódulos regenerativos o de CHC, pero éste debe sospecharse si el aumento de α-fetoproteína se produce en ausencia de crisis hepática.

Manifestaciones renales. Puede observarse desde una leve disfunción tubular hasta una insuficiencia renal franca. La tubulopatía más frecuente consiste en la pérdida de

fosfatos que da lugar a raquitismo hipofosfatémico. Puede haber acidosis tubular proximal e hiperaminoaciduria generalizada. Es frecuente observar en la ecografía renal una nefromegalia y algunas veces nefrocalcinosis moderada.

Crisis neurológicas. Son episodios agudos de neuropatía periférica de 1 a 7 días de duración caracterizados por crisis dolorosas que se manifiestan con irritabilidad, dolor en extremidades inferiores, hiperextensión extrema de tronco y cuello que se confunde con opistótonos. Puede haber hipertensión arterial y taquicardia. Las crisis neurológicas pueden ser causa de muerte en los paciente con THI que cursan con parálisis e insuficiencia respiratoria.

Otras manifestaciones clínicas. Puede haber hipoglucemia secundaria a hipertrofia de los islotes pancreáticos que cursa con valores aumentados de insulina. Asimismo, se han descrito casos con miocardiopatía hipertrófica.

Exámenes bioquímicos

* Cuantificación de aminoácidos:

- Valores plasmáticos de tirosina elevados (> 200mmol/L), de metionina (en algunos casos la hipermetioninemia es mayor que la HT) y de fenilalanina.
- Hiperaminoaciduria generalizada con especial aumento de tirosina y metionina. Niveles elevados del ácido δ -aminolevulínico en orina.

* Análisis de ácidos orgánicos por cromatografía de gases-espectrometría de masas:

- Valores aumentados en orina de los ácidos 4-hidroxifenil derivados (ácidos 4-hidroxifenil láctico, 4-hidroxifenil acético y 4-hidroxifenil pirúvico), ácido succinilacetoacético y succinilacetona.
- Valores aumentados de succinilacetona en plasma.

* Determinaciones enzimáticas:

- Medida de la actividad de PBG-S o δ -ALAD⁶ en sangre total

heparinizada (no usar nunca EDTA-K₃ como anticoagulante) o eritrocitos. Esta actividad se inhibe muy sensible específicamente por acción de la SA, disminuyendo el valor de PBG-S a menos del 10 % del valor de control

- Medida de la actividad FAH⁷ en linfocitos, fibroblastos de piel cultivados, biopsia hepática y/o eritrocitos, que se encuentra disminuida (<5% del valor control). La detección de portadores mediante la determinación enzimática de la FAH no es recomendable por carecer de especificidad suficiente, ya que algunos portadores pueden tener una actividad residual alta indistinguible de controles. Por otro lado, se ha descrito en ciertos individuos asintomáticos y sin HT la existencia de alelos pseudodeficientes con una actividad FAH muy baja (10% del valor control)⁸.

Estudios genéticos

Es posible la detección de mutaciones mediante técnicas sencillas de biología molecular. Se han descrito más de 30 mutaciones⁹⁻¹⁰, algunas asociadas a un grupo de población concreto; por ejemplo, la mutación IVS12+5->A a la población franco-canadiense, la mutación W262X en los finlandeses, la IVS12+5G->A a la población de Europa septentrional y la IVS6-1G->T a la población mediterránea¹¹, lo que facilita el genotipado de pacientes y los estudios prenatales y de portadores.

Diagnóstico prenatal de la TH tipo I

En familias de alto riesgo, puede llevarse a cabo el diagnóstico prenatal mediante diferentes técnicas:

1. Cuantificación de succinilacetona en líquido amniótico.
2. Medida de la FAH en vellosidad corial.
3. Análisis de mutaciones en vellosidad corial o amniocitos, en el caso en que las mutaciones de los padres estén caracterizadas.

Hallazgos anatomopatológicos

El hígado de los pacientes con THI puede presentar severas alteraciones: a) cirrosis micronodular que puede evolucionar a macronodular, y b) carcinoma hepatocelular que puede ser multifocal y dar lugar a metástasis. A veces sólo se observan nódulos regenerativos.

Los riñones suelen estar aumentados de tamaño pudiendo alcanzar hasta 3 veces su tamaño normal. Existen alteraciones glomerulares del tipo glomerulosclerosis y dilatación tubular proximal.

Los nervios periféricos pueden presentar degeneración axonal con desmielinización secundaria, lesiones similares a las de las crisis porfiricas.

Pueden observarse, además, importantes lesiones óseas de raquitismo, hipertrofia de los islotes pancreáticos y miocardiopatía.

Tratamiento.

Dietético

El objetivo del tratamiento dietético es mantener los valores plasmáticos de tirosina (Tyr) entre 200-400mmol/l y de fenilalanina (Phe) entre 30-70 mmol/l.

Una vez establecido el diagnóstico de THI en un recién nacido o en un lactante, se procede como sigue:

- Retirar la tirosina y la fenilalanina de la dieta durante 24-48 horas, administrando una fórmula especial con proteínas hidrolizadas exentas de tirosina y fenilalanina (producto 3200 AB de Mead-Johnson), que asegura el aporte adecuados de calorías, grasas e hidratos de carbono. El contenido calórico de esta fórmula preparada es de 670 Kcal/l. Se ajustará la cantidad en función del peso.

- Pasadas las primeras 24-48 horas, reintroducir las cantidades mínimas de tirosina y fenilalanina necesarias para un normal crecimiento en forma de leche de madre o de fórmula de inicio.

Las necesidades de Phe+Tyr son de 400-500 mg/día para el lactante de 0 a 2 años y de 900 mg/día para el niño mayor de 2 a 10 años. Estas cantidades están contenidas de modo aproximado

en un aporte proteico de 0,5 g /kg/ día (tabla 3). El resto de las proteínas hasta 3g/kg/ día (0 a 2 años), 2,5 g/kg/día (2 a 6 años), 2g/kg/día (6 a 10 años), y 1,5 g/kg/día (10 a 14 años), se administra en forma de hidrolizado exento de Phe y Tyr (tabla 4) o de suplemento proteico exento de Phe y Tyr (tabla5):

TABLA 3. Contenido de proteínas (g), de tirosina (TYR) y de fenilalanina (PHE) en 100 g de porción comestible

	Contenido de Proteinas (g)	Contenido de TYR (mg)	Contenido de PHE (mg)
Pollo	17	870	1000
Ternera	19	ND	1400
Cerdo (lomo)	16	ND	1100
Atún	27	787	910
Cereales	5-6	200	420
Pan	7	220	420
Leche de vaca	3,5	158	167
Yogur	3,4	161	174
Patata cocida	2	80	100

ND: no determinado

TABLA 4. Fórmulas hidrolizadas (por 100g) para el tratamiento de tirosinemia hereditaria tipo I

	XPHEN, TYR analog (SHS)	Producto 3200 (Mead-Johnson)
Calorías (Kcal)	475	460
Proteínas (g)	13	15
TYR	-	-
PHE	-	-
Lípidos (g)	23	18
Hidratos de carbono	54	60

TABLA 5. Suplementos proteicos (por 100 g) para el tratamiento de tirosinemia hereditaria de tipo I. Mezclas de aminoácidos sin tirosina ni fenilalanina.

	SPHEN, TYR maxamaid (SHS)	TYR 1 (Milupa)	TYR 2 (Milupa)
Calorías (Kcal)	309	284	303
Proteínas	25	47	63
TYR	-	-	-
PHE	-	-	-
Lípidos	<0,5	0	0
Hidratos carbono	51	23,7	12,7

- Lactante (0 a 2 años): HPHEN TYR Analog de SHS; TYR1 de Milupa: producto de 3200 AB de Mead-Johnson.
- Niño mayor (2-10 años): XPHEN TYR Maxamaid de SHS; TYR2 de Milupa.

Se administrará siempre una porte suficiente de calorías y nutrientes para evitar catabolismo. En caso de estrés metabólico (infección, ayuno prolongado) debe restringirse el aporte de proteínas naturales.

Utilización del NTBC

El NTBC (2-[Nitro-4trifluoremetibenzoil]-1,3-ciclohexanediona) es una tricetona con actividad herbicida capaz de inhibir la actividad de la enzima 4-HPPD y en consecuencia prevenir la degradación de la tirosina y la acumulación de los metabolitos tóxicos de la THI. Los resultados del uso terapéutico del NTBC en la THI han sido objeto de varias publicaciones^{12 13}.

Actualmente el NTBC es distribuido por ORPHAN Europe.

Dosis

Empezar con 1 mg/kg/día repartido en dosis (cada 12 h.). Esta dosis se modificará en función de la respuesta individual del paciente. Durante el tratamiento con NTBC debe mantenerse la dieta restringida en tirosina y fenilalanina.

Los parámetros bioquímicos que se deben valorar son:

- Normalización de la concentración de SA en orina y plasma.
- Normalización del valor de la actividad PBG-S eritrocitaria.
- Disminución de los valores de δ -ALA en orina.
- La concentración de tirosina plasmática aumentará sin exceder los 500 mmol/l, así como la de sus 4-hidroxisfenilderivados, siempre que se mantenga la dieta restringida en Phe y Tyr.
-

- La concentración sérica de NTBC debe mantenerse entre 15-40 mmol/l.
- Normalización de los valores de α -fetoproteína.

Los parámetros clínicos que hay que valorar en el seguimiento de los pacientes con THU tratados con NTBC a largo plazo son:

- Desarrollo ponderoestatural.
- Signos de enfermedad hepática: datos de laboratorio (α -fetoproteína, bilirrubina, estudio de coagulación) y estudio de imagen (ecografía y TC)
- Signos de enfermedad renal: datos analíticos (función tubular renal) y estudio de imagen (ecografía).
- Exámenes oftalmológicos periódicos con lámpara de hendidura.

Los controles clínicos y bioquímicos deben practicarse cada 3 meses y el control ecográfico cada 6 meses.

Efectos secundarios

- Trombocitopenia y/o neutropenia transitorias.
- Lesiones corneales (erosiones, opacidad corneal) que se manifiestan con picor o fotofobia. Estas lesiones oculares se observan en el 5% de los pacientes tratados con NTBC. En algunos casos desaparecen de forma espontánea y en otros reduciendo de forma transitoria la dosis de NTBC y controlando mejor los valores plasmáticos de Tyr.

Trasplante hepático

Desde la década de los ochenta, el trasplante hepático se ha utilizado como tratamiento de elección en la THI^{14, 15, 16}. Antes de la posibilidad del tratamiento con NTBC, el trasplante hepático se indicaba prácticamente a todos los pacientes con

TH1 forma aguda. Actualmente, el trasplante hepático ofrece una alternativa con buenos resultados de supervivencia en los pacientes críticamente enfermos o en los que no presentan mejoría con el NTBC y siguen manteniendo valores altos de bilirrubina sérica sin que se produzca disminución del tiempo de protrombina.

Pronóstico

El pronóstico de la TH1 ha ido variando en el tiempo en función de los tratamientos utilizados. En pacientes tratados únicamente con dieta restringida de Phe+Tyr, Van Sprosen¹⁷ refiere una supervivencia a los 2 años del 29 % en los pacientes con la forma de presentación muy temprana (<2 meses) y del 74% entre los de presentación temprana (2-6 meses). El trasplante hepático mejoró considerablemente el pronóstico de la enfermedad, normalizándose la función hepática y evitándose las complicaciones neurológicas, aunque persistía cierta disfunción renal.

El tratamiento con NTBC constituye una excelente alternativa terapéutica al trasplante hepático a corto y medio plazo. El seguimiento en el protocolo internacional coordinado por Holme 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.

BIBLIOGRAFIA

¹ Mitchell GA, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Nueva York: McGraw-Hill, 1995; 1077-1105.

² Phaneuf D, Labelle Y, Berubé D, Arden K, Cavenee W, Gogne R et al. 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.

³ Jorquera R, Tanguay RM. The mutagenicity of the tyrosine metabolite, fumarylacetoacetate, is enhanced by glutathione depletion. Biochem Biophys Res Comm 1997; 232: 42-47.

⁴ Sassa S, Kappas A. Hereditary tyrosinemia and the heme biosynthetic pathway: Profound inhibition of delta-aminolevulinic acid dehydratase activity by succinylacetone. J Clin Invest 1983; 71: 625.

⁵ Kvittingen EA, Rootvest H, Berger R, Bradtzaeg P. Self-induced correction of the genetic defect in tyrosinemia type I. J Clin Invest 1994; 94: 1657-1661.

⁶ Burch HB, Siegel AL. Improved method for measurement of delta-aminolevulinic acid dehydratase of human erythrocytes. Clin Chem 1971; 10: 1038-1041.

⁷ Kvittingen EA, Halvorsen S, Jellum E. Assay of fumarylacetoacetate fumarylhydrolase activity in lymphocytes and fibroblasts from patients with hereditary tyrosinemia. Pediatr Res 1983; 17: 541.

⁸ Rootwelt H, Brodtkorb E, Kvittingen EA. Identification of a frequent pseudodeficiency mutation in the fumarylacetoacetase gene, with implications for diagnosis of tyrosinemia type I. Am J Hum Genet 1994; 55: 1122-1127.

⁹ St Louis M, Tanguay RM. Mutations in the fumarylacetoacetate hydrolase gene causing hereditary tyrosinemia type I: overview. Hum Mut 1997; 9: 291-299.

¹⁰ Bergman AJW, Vab deb Bert IRT, Brink W, Poll-The BT, Polos Van Amstel JK, Berger R. Spectrum of mutations in the fumarylacetoacetate hydrolase gene of tyrosinemia type I patients in Northwestern Europe and Mediterranean countries. Hum Mut 1998; 12: 19-26.

¹¹ Arranz JA, Ruidor E, Piñol F, Kozack L, Pijackova A, Dionisi-Vici C et al. Novel mutations in the fumarylacetoacetate hydrolase gene in tyrosinemia type I. J Inher Metab Dis 1999; 22 (Supl 1): 84.

¹² Holme E, Lindstedt S. Tyrosinemia type I and NTBC (2[2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl]-1,3-cyclohexandione). J. Inher Metab Dis 1998; 114: 73-74.

¹³ Castello F, Riudor E, Domínguez M. Tirosinemia hereditaria tipo I. Respuesta al

tratamiento en NTBC en cuatro pacientes. An Esp Pediat 1998; 114: 73-74.

¹⁴ Paradis K, Weber T, Seidman EG. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia. The Quebec experience. Am J Hum Genet 1990; 47: 338.

¹⁵ Murcia FJ, Vázquez J, Gámez M, López Santamaría M, De la Vega A, Díaz MC et al. Liver transplantation in type I tyrosinemia. Transpl Proceedings 1995; 4:2301-2302.

¹⁶ Pérez-Cerdá C, Merinero B, Sanz P, Castro M, Gangoiti J, García MJ et al. Liver transplantation in nine Spanish patients with tyrosinemia type I. J. Inher Metal Dis 1995; 18: 119-122.

¹⁷ Van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GPA, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V et al. Hereditary tyrosinemia Type I: a new clinical classification with different prognosis on dietary treatment. Hepatology 1994, 20: 1187-1991.