

# Pediatría

www.elsevier.es/revistapediatria



## Original

### Tirosinemia de tipo I, aciertos y errores

Sandra Ardila<sup>a,c</sup>, Olga Yaneth Echeverri<sup>b,\*</sup>, Johana Guevara<sup>b</sup>, Eugenia Espinosa<sup>a,c</sup> y Luis Alejandro Barrera<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neuropediatría, Hospital Militar Central, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>b</sup>Instituto de Errores Innatos del Metabolismo, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>c</sup>Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt, Bogotá, D.C., Colombia

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 11 de julio de 2014

Aceptado el 5 de agosto de 2014

##### Palabras clave:

Tirosinemia

Falla hepática

Cirrosis

##### Keywords:

Tyrosinaemia

Neonatal liver failure

Cirrhosis

#### R E S U M E N

La tirosinemia de tipo I es un error innato del metabolismo de aminoácidos, ocasionada por la deficiencia o ausencia de la actividad enzimática de la hidrolasa del fumarilacetoacetato del catabolismo de tirosina; con un cuadro clínico variable, se puede manifestar desde una forma neonatal grave hasta una presentación asintomática tardía. El diagnóstico rápido y el manejo nutricional son importantes para la evolución.

Se presentan cuatro casos, dos confirmados como tirosinemia I y dos con diagnósticos equivocados, y se resaltan los criterios diagnósticos y el manejo terapéutico.

© 2014 Revista Pediatria EU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>).

#### Tyrosinemia type I, successes and failures

##### A B S T R A C T

Tyrosinemia type I is an inborn error of metabolism of the amino acids, caused by a deficiency or absence of the enzyme activity of fumaril-acetoacetate hydrolase in the catabolism of tyrosine. It has a variable clinical presentation, from an acute severe neonatal form until a virtually asymptomatic form with late presentation. The rapid diagnosis and nutritional management is essential for a good outcome.

Four clinical cases are presented, two of which were confirmed as tyrosinemia type I and two that were initially misdiagnosed. Diagnostic criteria and therapeutic management are emphasized.

© 2014 Revista Pediatria EU. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons CC BY-NC-ND Licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: oyecheve@javeriana.edu.co (O.Y. Echeverri).

## Introducción

La tirosinemia I es el defecto más común de las tirosinemias hereditarias. La de tipo I es causada por la deficiencia de la hidrolasa del fumarilacetoacetato localizada en 15q23-q25. Con patrón de herencia autosómica recesiva, el acúmulo de succinilacetona es el responsable del daño hepático y renal<sup>1-5</sup>.

Se presenta en dos formas clínicas: la aguda neonatal (franco-canadiense) antes de 6 meses, con deterioro de las funciones hepática y renal, vómito, diarrea, fiebre, ascitis, irritabilidad, retardo del crecimiento y del neurodesarrollo, irritabilidad o alteración de la conciencia, hepatomegalia, hipoglucemia, elevación de transaminasas, hemorragias y muerte por insuficiencia hepática. La acumulación de metabolitos derivados de la metionina provoca el olor a pescado rancio. Puede haber manifestaciones neurológicas y dermatológicas adicionales.

Y la forma crónica (escandinava) se presenta después del primer año con disfunción renal (desde una leve tubulopatía a falla renal), cirrosis y mayor incidencia de carcinoma hepa-

tocelular. Cursa con retardo del crecimiento y del neurodesarrollo, puede haber déficit cognitivo, cirrosis, raquitismo y episodios semejantes a crisis de porfiria intermitente aguda. La crisis hepática es la más frecuente, cursa con hiperbilirrubinemia a expensas de la directa, elevación de las transaminasas, disminución de los factores de coagulación y  $\alpha$ -fetoproteína elevada<sup>1-5</sup>.

La tirosinemia I cursa con clínica de enfermedad hepatorenal; el diagnóstico depende de la clínica e interpretación de las pruebas bioquímicas. El diagnóstico se establece por la cuantificación de la tirosina en sangre y la detección de metabolitos intermediarios del metabolismo de la tirosina, especialmente de la succinilacetona considerada como patognomónica (fig. 1).

El manejo nutricional y farmacológico con nitisinona debe mantener valores plasmáticos normales de tirosina y fenilalanina para disminuir la succinilacetona<sup>6,7</sup>.

Se describen a continuación cuatro casos que ilustran la evolución clínica y bioquímica que pueden llevar un diagnóstico erróneo. Se plantean los diagnósticos diferenciales y el manejo terapéutico.

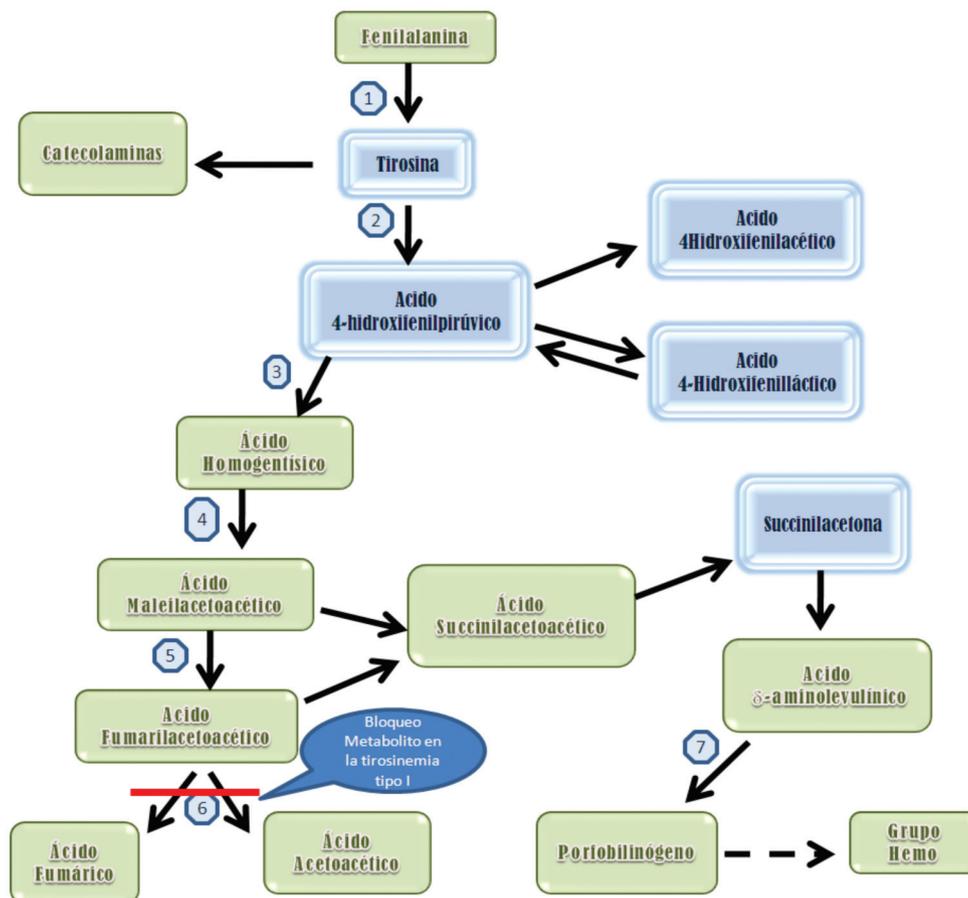


Figura 1 – Metabolismo de la tirosina. En azul se indican los metabolitos útiles en el diagnóstico por el laboratorio de la tirosinemia tipo I. Numeradas se encuentran las enzimas que participan en dicha reacción así: 1: fenilalanina hidroxilasa, 2: tirosina aminotransferasa, 3: 4 hidroxifenilpiruvico dioxigenasa, 4: ácido homogentísico oxidasa, 5: maleilacetoacetoacetato isomerasa, 6: fumarilacetoacetato hidrolasa, 7: porfobilinógeno sintatasa.

### Caso 1

Se trata de un recién nacido de sexo masculino de 18 días de edad, de 32 semanas de gestación. Al nacer se detectó hipoactividad, succión débil e hipotonía; se sospecha error innato del metabolismo. Se practicaron los exámenes paraclínicos que se listan en la tabla 1. Se consideró el diagnóstico de tirosinemia transitoria del recién nacido. Por la hipoactividad y la hipotonía dos meses después, se solicitó determinación de ácidos grasos en orina por gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) con excreción importante de n-acetiltirosina y 4-hidroxifenilpirúvico. Se confirmó el diagnóstico y se inició el manejo nutricional, con evolución satisfactoria.

### Caso 2

Se trata de un lactante de sexo masculino de 35 meses de edad, que fue llevado a consulta por fiebre, coluria, palidez y adinamia; tenía antecedentes de retardo del desarrollo y

hepatoesplenomegalia. En el hemograma se reportó linfocitosis, sin neutropenia; tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina prolongados, INR elevados, transaminasa glutámico-oxaloacética, transaminasa glutámico-pirúvica, lactato y deshidrogenasa láctica elevados. Se consideró que era un cuadro indicativo de hepatitis viral y riesgo de falla hepática. Se solicitaron anticuerpos de hepatitis A, el cual era positivo, y el amonio se encontró elevado.

El paciente se tornó icterico, con edemas por hipoalbuminemia. Por la prolongación de los tiempos de coagulación no se practicó biopsia hepática.

Evolucionó con compromiso hepático por elevación del amonio, las transaminasas y los tiempos de coagulación; hiperbilirrubinemia directa con ecografía hepática sin evidencia de obstrucción hepática, alteración de los factores V y VIII; presentó aumento del amonio y alteración del estado de conciencia; el electroencefalograma era sugestivo de encefalopatía hepática.

Se hizo la impresión diagnóstica de tirosinemia I con encefalopatía hepática, con compromiso multisistémico e hipertensión portal. Se sospechó hepatocarcinoma, y en el examen

**Tabla 1 - Resultados de los exámenes paraclínicos en los casos presentados**

Prueba	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Dinitrofenilhidrazina	Positivo	Negativo	ND	ND
Cloruro férrico	Negativo	Negativo	ND	ND
Nitrosoaftol	Positivo	Positivo	ND	ND
Nitroprusiato	Negativo	Negativo	ND	ND
Cromatografía de aminoácidos en orina	Perfil de inmadurez renal	ND	ND	Normal
Cromatografía de aminoácidos en plasma	Banda de glicina-serina y banda de tirosina	ND	ND	Normal
Ácidos orgánicos en orina por CG-MS	ND	Excreción elevada de: Lactato Fenil lactato N-acetiltirosina Succinil acetona 4-hidroxifenilacético 4-hidroxifenilláctico 4-hidroxifenilpirúvico	ND	Presencia de: N-acetil-tirosina 4-hidroxifenilacético 4-hidroxifenilláctico 4-hidroxifenilpirúvico Normal**
Dinitrofenilhidrazina	Positivo	Negativo	ND	ND
Cloruro férrico	Negativo	Negativo	ND	ND
Nitrosoaftol	Positivo	Positivo	ND	ND
Nitroprusiato	Negativo	Negativo	ND	ND
Cromatografía de aminoácidos en orina	Perfil de inmadurez renal	ND	ND	Normal
Cromatografía de aminoácidos en plasma	Banda de glicina-serina y banda de tirosina	ND	ND	Normal
Ácidos orgánicos en orina por CG-MS*	ND	Excreción elevada de: Lactato Fenil lactato N-acetiltirosina Succinil acetona 4-hidroxifenilacético 4-hidroxifenilláctico 4-hidroxifenilpirúvico	ND	Presencia de: N-acetil-tirosina 4-hidroxifenilacético 4-hidroxifenilláctico 4-hidroxifenilpirúvico Normal**

ND: no determinado.

\*CG-MS: cromatografía de gases por tandem mass.

\*\*Control realizado 2 meses después.

Doppler hepatoesplénico se encontró hepatoesplenomegalia asociada a proceso infiltrativo y alfafetoproteína elevada. Evolucionó con falla renal, disfunción orgánica múltiple y falleció; el examen cuantitativo confirmó el diagnóstico de tirosinemia I.

---

### Caso 3

Se trata de una lactante de sexo femenino de 2 meses remitida con el diagnóstico de tirosinemia I en estudio, tenía antecedente de tres hermanos fallecidos con historia similar, uno falleció con diagnóstico de tirosinemia de tipo I por referencia materna. Presentaba movimientos clónicos de cara y extremidades, por lo que se inició tratamiento con fenobarbital y soporte nutricional.

Era producto del séptimo embarazo, nacida por cesárea por diagnóstico prenatal de ventriculomegalia. Al nacer presentaba succión débil, fontanela amplia, diastasis de suturas, somnolencia, hipoactividad, hipotonía y hepatomegalia; además, se le encontraron transaminasas elevadas y bilirrubinas totales elevadas a expensas de directa.

Se solicitaron estudios metabólicos (tabla 1). En la resonancia magnética cerebral se observó dilatación ventricular no hipertensiva; en el electroencefalograma se encontraron descargas multifocales.

Evolucionó con apneas y convulsiones focales; los títulos de amonio y láctico eran normales, al igual que la galactosa uridín-transferasa. La ecografía biliar fue normal. La determinación de aminoácidos por HPLC descartó tirosinemia (tabla 1). Persistió la ictericia y la acolia; continuó en valoración por hipermetioninemia; evolucionó con acidosis metabólica, hiperamonemia, hipoglucemia, infección respiratoria y falleció.

---

### Caso 4

Se trata de un recién nacido de sexo masculino de 32 semanas de edad, con retardo del crecimiento intrauterino, con tendencia a la hipotensión; requirió respiración mecánica asistida, presentó sepsis con neumonía y hemorragia intracraneal subependimaria, hipotonía e hipoactividad. Presentó apneas y convulsiones con hiperglucemias, hiperamonemia con anión gap elevado; se iniciaron los estudios para errores innatos del metabolismo, con determinación de aminoácidos y ácidos orgánicos en plasma y orina (tabla 1).

Se hizo el diagnóstico de tirosinemia de tipo I y se inició el manejo nutricional. Se repitieron los exámenes paraclínicos a los 2 meses de aminoácidos séricos y ácidos orgánicos que se reportaron como normales, por lo cual se interpretó que se trataba de una tirosinemia transitoria del recién nacido, con evolución adecuada.

---

### Discusión

Las tirosinemias son enfermedades multiorgánicas con cuadros clínicos variables. Se caracterizan por la acumulación de tirosina y sus derivados en los fluidos biológicos; el laborato-

rio constituye la principal herramienta diagnóstica. Al analizar los resultados de los exámenes paraclínicos es importante tener en cuenta que puede ocurrir hipertirosinemia secundaria a otras entidades, como hipertiroidismo o escorbuto; en otros errores innatos del metabolismo, como la galactosemia o la glucogenosis de tipo I, y, en general, con cualquier enfermedad que curse con disfunción hepatocelular. En todos estos casos no se detecta presencia de succinilacetona. Lo propio ocurre en la hipertirosinemia transitoria del recién nacido, que ocurre en los primeros meses de vida; se documenta hipertirosinemia o aumento de los metabolitos derivados, excepto de la succinilacetona<sup>8</sup>. Este mismo metabolito puede ser detectado precozmente en el líquido amniótico.

En el primer caso, la evolución fue inespecífica con hipotonía. En los diagnósticos diferenciales se encontraban otros errores innatos del metabolismo. Al analizar los resultados de las determinaciones de aminoácidos y ácidos orgánicos, se observó excreción de tirosina y de sus metabolitos. El seguimiento confirmó tirosinemia I mediante la cuantificación de la tirosina.

El segundo caso presentó hepatitis y cirrosis con evidencia de hipertirosinemia; se debe tener en cuenta la posibilidad de que se trata de hipertirosinemia secundaria. En este caso se confirmó tirosinemia I con deterioro de la función hepática y renal, y hallazgos paraclínicos confirmatorios y presencia de succinilacetona.

En el tercer caso, se consideró el diagnóstico por los antecedentes familiares referido por la madre, sin datos confirmatorios. El cuadro clínico del paciente –con convulsiones, hipotonía, somnolencia y hepatopatía– sugería un error innato del metabolismo, en particular tirosinemia. Los estudios bioquímicos descartaron la enfermedad. Se comprobó elevación de arginina, metionina y ornitina, que podrían asociarse a defectos del ciclo de la urea; a pesar de la condición crítica no se observó hiperamonemia; los niveles plasmáticos de dichos aminoácidos se ven influenciados por el daño hepático. La paciente falleció sin poderse establecer la etiología.

En el cuarto caso, el cuadro clínico y los exámenes paraclínicos se consideraron sugestivos de tirosinemia; los aminoácidos eran normales, al igual que los ácidos orgánicos. Esto demuestra la importancia de hacer controles posteriores, en especial en neonatos, con el fin de descartar entidad transitoria o resultados falsos positivos mediante la adecuada correlación clínica y paraclínica.

Para el diagnóstico de errores innatos del metabolismo, y particularmente de tirosinemia I, el seguimiento clínico y paraclínico permite confirmar o descartar el diagnóstico en la mayoría de los casos<sup>8,9</sup>.

Las hipertirosinemias pueden derivar no solo de errores innatos del metabolismo de la vía de la tirosina, sino de diferentes etiologías que causan insuficiencia hepática aguda, siendo difícil diferenciar si presentó un error innato del metabolismo y luego hepatopatía, o si la falla hepática llevó a la elevación de la tirosina. Se puede presentar como forma transitoria en el neonato por inmadurez, siendo indispensable solicitar exámenes paraclínicos diagnósticos para el manejo con restricción nutricional y medicamentosos como la nitisinona que contribuyen a evitar su progresión y complicaciones<sup>10-13</sup>.

---

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

---

## BIBLIOGRAFÍA

- Barrera L, Sáenz H, Cuéllar Y, Ospina S, Garzón K. Manual de enfermedades metabólicas. Tirosinemia tipo I. Primera edición. Bogotá: La Piragua Editores; 2004. p. 67-74.
- Mitchael G, Grompe M, Lambert M, Tanguay R. Hyper-tyrosinemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, Valle D, editores. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Eighth edition. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1777-91.
- Kitagawa T. Hepatorenal tyrosinemia. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2012;88:192-200.
- Pérez C, Del Toro M, Díaz M. Tirosinemia hereditaria tipo I. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Madrid: Enar, S.A; 2007. p. 179-96.
- Sniderman KL, Trahms C, Scott CR. Tyrosinemia type 1. En: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, editores. Gene reviews. Seattle, WA: University of Washington; 2006. p. 24.
- Masurel P, Poggi J, Rolland M, Bernard O, Dobbelaere D, Salrles J. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: Long-term outcome in French patients. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31:81-7.
- Karakasy H, Rashed M, El-Sayed R, El-Raziky M, El-Koofy NL. NTBC therapy for tyrosinemia type 1: How much is enough? *Eur J Pediatr.* 2010;169:689-93.
- Couce ML, Aldámiz-Echevarría L, Baldellou A, Blasco J, Bueno MA, Dalmau J. Recommendations and management of type I hereditary or hepatorenal tyrosinemia. *An Pediatr (Barc).* 2010; 73:279.
- Couce ML, Dalmau J, del Toro M, Pintos-Morell G, Aldámiz-Echevarría L; Spanish Working Group on Tyrosinemia type 1. Tyrosinemia type 1 in Spain: Mutational analysis, treatment and long-term outcome. *Pediatr Int.* 2011;53:985-9.
- Bendadi F, de Koning T, Visser G, Prinsen HC, de Sain MG, Verhoreven-Duif N, et al. Impaired cognitive functioning in patients with tyrosinemia type I receiving nitisinone. *J Pediatr.* 2014;164:398-401.
- Devictor D, Tissieres P, Afanetti M, Debray D. Acute liver failure in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35:430-7.
- de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, De Baunly HO. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;11:8:8.
- Arnon R, Annunziato R, Miloh T, Wasserstein M, Sogawa H, Wilson M. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia type I: Analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant.* 2011;15:400-5.