

Evolución de un caso de tirosinemia crónica tipo I tratado con NTBC

J. Ros Viladoms^a, M.^aA. Vilaseca Buscà^b, N. Lambruschini Ferri^c, A. Mas Comas^d, E. González Pascual^a y E. Holme^e

^aServicio de Pediatría. ^bUnidad de Enfermedades Metabólicas. ^cUnidad de Nutrición. ^dServicio de Farmacia. ^eSahlgren's Hospital. Universidad de Göteborg. Suecia. Unitat Integrada Hospital Sant Joan de Déu-Clínic. Universitat de Barcelona.

(An Esp Pediatr 2001; 54: 305-309)

La tirosinemia tipo I es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva causada por la actividad deficiente de la enzima fumarilacetatoacetasa. El tratamiento con 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoyl)-1,3-ciclohexadiona (NTBC), un inhibidor del 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa, ha sido usado con éxito en los últimos años. Se ha evaluado la respuesta clínica y bioquímica al tratamiento con NTBC en un paciente de 18 años con una forma crónica de tirosinemia tipo I, con hallazgos clínicos de raquitismo por vitamina D resistente junto con osteoporosis y múltiples fracturas y deformidades esqueléticas. Con el tratamiento los metabolitos tóxicos llegaron a ser indetectables con actividad enzimática de la porfobilinógeno sintetasa normalizada. La función renal mejoró, la hemoglobina se normalizó y la concentración de alfafetoproteína disminuyó. Su estado general mejoró de manera espectacular. Sin embargo, durante el segundo año de tratamiento, la concentración de alfafetoproteína aumentó considerablemente y el paciente desarrolló un carcinoma hepatocelular. El tratamiento con NTBC debe considerarse, incluso en casos de tirosinemia tipo I avanzados, como terapia paliativa.

Palabras clave:

Hepatocarcinoma. Error innato del metabolismo. Osteoporosis. Tirosina.

EVOLUTION OF A CASE OF TYROSINEMIA TYPE I TREATED WITH NTBC

Tyrosinemia type I is an autosomal recessive inherited disorder caused by deficient fumarylacetoacetase activity. Treatment with 2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC), an inhibitor of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase, has successfully been applied for the last few years. Our aim was to evaluate the clinical and biochemical response to treatment with NTBC of a 18-year-old patient with a chronic form of tyrosinemia

type I, whose main clinical feature was vitamin D-resistant rickets leading to severe osteoporosis with multiple bone fractures and skeletal deformities. After treatment, toxic metabolites became undetectable and porphobilinogen synthase activity returned to normal. Renal function improved, blood hemoglobin returned to normal and alfa-fetoprotein decreased. The patient's general condition greatly improved. However, the alfa-fetoprotein concentration slowly increased during the second year of NTBC treatment and hepatocellular carcinoma developed. NTBC treatment should be considered even in advanced cases of tyrosinemia type I, although only as a palliative therapy.

Key words:

Hepatocarcinoma. Inborn error of metabolism. Osteoporosis. Tyrosine.

INTRODUCCIÓN

La tirosinemia tipo I es un defecto innato del metabolismo, de herencia autosómica recesiva, causado por la deficiencia de fumarilacetatoacetasa¹. Este defecto produce la acumulación de metabolitos tóxicos, causantes de la sintomatología clínica, fumarilacetato y maleilacetato y a sus derivados, succinilacetato y succinilacetona. Estos últimos son los metabolitos claves para el diagnóstico. En general, la incidencia de dicha enfermedad es 1:100.000, aun cuando puede ser mucho más elevada en algunas etnias con elevada endogamia y en algunos países, como Canadá (1:700)². El gen que codifica la fumaroilacetatoacetasa se localiza en el cromosoma 15 23q-25q.

La sintomatología clínica es heterogénea y se manifiesta esencialmente con una afectación hepática y tubular renal progresivas, con raquitismo hipofosfatémico. Existen diferentes fenotipos clínicos dependiendo de la edad de inicio y la gravedad de la presentación clínica. Las

Correspondencia: Dr. J. Ros Viladoms.
Servicio de Pediatría. Unidad Integrada Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Clínic.
Pº Sant Joan de Déu, 2. Esplugues de Llobregat. 08950 Barcelona.
Correo electrónico: rjimenez@hsjdbcn.org

Recibido en julio de 2000.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2000.

formas agudas comienzan en los primeros meses de vida con afectación hepática y renal grave, pobre respuesta a los tratamientos tradicionales y muerte durante el primer año. Las formas crónicas se presentan a lo largo del primer año o más tarde, con fenotipos clínicos similares pero más moderados o incompletos. La tubulopatía y el raquitismo son manifestaciones constantes y hay que destacar los posibles episodios de neuropatía periférica semejantes a crisis de porfiria neuropática, por inhibición de la vía de síntesis de las porfirinas causada por la acumulación de succinilacetona. El carcinoma hepatocelular es la causa de muerte habitual de las formas crónicas, aun cuando hay que destacar también la muerte por insuficiencia respiratoria debida a crisis de porfiria².

La heterogeneidad clínica se pone más de manifiesto a medida que se disponen de parámetros bioquímicos de diagnóstico más fiables. Estos son esencialmente la demostración de la acumulación de succinilacetona en fluidos biológicos y de la deficiencia de actividad enzimática en cultivo de fibroblastos o leucocitos. Otras alteraciones bioquímicas que caracterizan esta enfermedad son, especialmente en las formas agudas, el aumento de las concentraciones plasmáticas de tirosina, metionina y alfa-fetoproteína, parámetros de función hepática y disminución de factores de coagulación³. En orina, fosfaturia, glucosuria, hiperaminoaciduria y elevación de la excreción de ácido δ -aminolevulínico y ácidos fenólicos. Todas estas alteraciones bioquímicas se presentan de forma moderada en las formas crónicas⁴.

El tratamiento tradicional consistía en la instauración de una dieta restringida en fenilalanina y tirosina, que aunque podía mejorar la función renal, no impedía el desarrollo del carcinoma hepatocelular, de forma que el trasplante de hígado era hasta hace poco el único tratamiento efectivo^{2,5}.

En 1992 se descubrió que un compuesto, NTBC [2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoi)-1,3-ciclohexadional], era capaz de inhibir la vía de degradación de la tirosina, evitando así la formación de los productos hepatotóxicos y nefrotóxicos, capaces de desencadenar y agravar la sintomatología clínica⁶. Se ha descrito una respuesta favorable al tratamiento en muchos pacientes, con normalización de la función hepática y renal, así como de la sintomatología neurológica, sin efectos secundarios adversos⁷. Se ha llevado a cabo un ensayo multicéntrico en la Universidad de Göteborg, Sahlgren's Hospital, Suecia, para evaluar el efecto a largo plazo de dicho tratamiento, así como su valor como única alternativa efectiva al trasplante hepático⁸.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente de 18 años de edad que fue estudiado por presentar fracturas múltiples y deformidades óseas. El paciente había sido explorado al año de edad en nuestro centro por encontrarle hepatomegalia; se trataba de un niño de etnia gitana, segundo hijo de un matrimonio con-

sanguíneo, fruto de un embarazo a término con peso de 3.050 g, alimentado exclusivamente con lactancia materna, sin otros antecedentes de interés. El estudio radiológico y analítico efectuado en el hospital de referencia sólo muestra un leve aumento de transaminasas persistente.

Al ingreso inicial se aprecia un lactante con buen aspecto, irritable, sin sensación de gravedad, con una exploración por aparatos normal salvo una distensión abdominal y la citada hepatomegalia de 6-7 cm, con borde duro, a expensas del lóbulo derecho. En las exploraciones complementarias practicadas destaca una anemia hipocrómica, un fósforo bajo y en las radiografías de las extremidades se aprecian signos de raquitismo con osteoporosis. Durante su ingreso presenta dolores óseos en extremidades que obligan a descartar la presencia de un escorbuto; como consecuencia de un traumatismo banal se detectó una fractura de cúbito y radio que se inmoviliza; también presenta una otitis supurada a *Haemophilus influenzae*. Se trata su raquitismo con vitamina D y se dan suplementos vitamínicos y dieta apropiada. Se interpreta el cuadro como una tumoración abdominal y se realizaron las siguientes exploraciones complementarias. Determinación de catecolaminas, serie esquelética, urografía intravenosa con resultados negativos; en la gammagrafía hepática se comprueba una hepatopatía difusa por lo que se decide la práctica de una biopsia hepática a cielo abierto encontrando un hígado duro con micronódulos en su superficie y de aspecto macroscópico tumoral, siendo el dictamen de anatomía patológica de cirrosis de tipo posnecrótico.

En su evolución posterior presenta alteraciones de la coagulación con tasa de protrombina baja y anemia importante que precisa transfusión de concentrado de hemáties; persistió la hepatomegalia con enzimas levemente alteradas y alteraciones óseas en forma de nuevas fracturas patológicas que van provocando deformidades en las extremidades a pesar del tratamiento continuado con vitamina D y calcio oral. Se perdió su control en pediatría a los 4 años y sólo acudía a consultas de ortopedia debido a sus múltiples fracturas y deformidades secundarias (fig. 1). En un nuevo control por pediatría se comprueba una tubulopatía con pérdida de fosfatos y glucosa (síndrome de Fanconi); al proseguir en su estudio se analizan los aminoácidos en plasma y orina demostrándose la presencia de una hiperaminoaciduria generalizada donde destaca una elevada excreción de tirosina (tabla 1) que indicó el diagnóstico de tirosinemia tipo 1. La tirosina plasmática estaba sólo discretamente elevada y la metionina era normal. Se demostró la presencia de succinilacetona en orina (Dra. Ribes, Institut de Bioquímica Clínica, Barcelona) y se comprobó el defecto de la actividad de fumaroilacetacetasa en leucocitos del paciente (Prof. Dr. Berger, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht, Holanda) (tabla 1). La actividad enzimática en leucocitos de los padres es compatible con el carácter de heterocigotos de tirosinemia tipo 1 de éstos.

Una vez confirmado el diagnóstico de tirosinemia tipo I el paciente sometido a dieta baja en fenilalanina y tirosina y se inició tratamiento con el preparado NTBC a 0,6 mg/kg en 2 dosis diarias por vía oral. Se sigue el protocolo de acuerdo con el centro europeo de Tirosinemia en Suecia (Dra. Holme) con controles clinicoanalíticos-radiológicos-cardiológicos-oftalmológicos y neurológicos cada 2 meses; desde el comienzo del tratamiento no vuelve a presentar fracturas, mejora el estado general con un aumento de peso importante y se corrigen las alteraciones metabólicas, aunque persisten sus graves deformidades (fig. 2A y B). Al tercer año del tratamiento empezó a presentar cuadros respiratorios con tos intensa y broncopatías que precisaron ingresos repetidos. El estudio de la función pulmonar muestra un patrón restrictivo grave que se trató con broncodilatadores. La alfafetoproteína es cada vez más elevada y en la tomografía computarizada (TC) abdominal se apreciaron imágenes hepáticas nodulares heterogéneas indicativas de tumoraciones. Seguidamente, empezó a tener dolores óseos generalizados que no cedieron con los analgésicos habituales, la alfafetoproteína ascendió a 122.000 $\mu\text{g/l}$ y el paciente falleció por un cuadro de dificultad respiratoria progresiva.

DISCUSIÓN

Este caso se presentó, al principio, como una hepatomegalia, lo cual obligó a establecer el diagnóstico diferencial con hepatopatía inespecífica, tumoración, hidatidosis y enfermedad de depósito. También se pensó en raquitismo carencial, puesto que se alimentaba exclusivamente con lactancia materna a la edad de 1 año. Dada la evolución se efectuó una laparotomía exploradora y se practicó una biopsia hepática que confirmó la existencia de una cirrosis hepática. En el curso de su enfermedad presentó anemia hipocrómica intensa y alteraciones de la coagulación, propias de su hepatopatía; posteriormente, sufrió fracturas patológicas con graves deformidades debido a su raquitismo por vitamina D resistente y

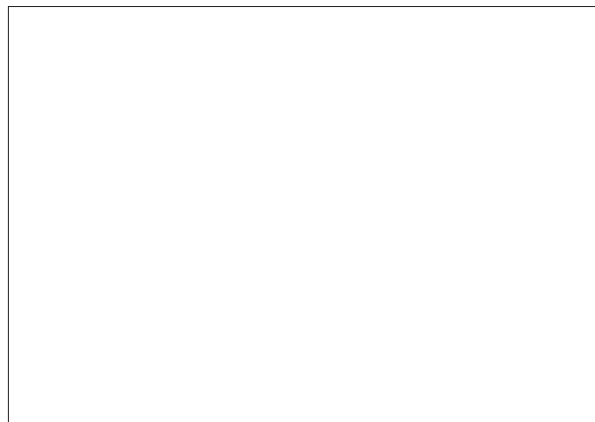


Figura 1. Imágenes radiográficas de extremidades con grave osteoporosis, fractura y grandes deformidades.

TABLA 1. Datos bioquímicos que confirman el diagnóstico de tirosinemia tipo 1

| | Paciente | Valores de referencia |
|---|----------|-----------------------|
| <i>Metabolitos</i> | | |
| Plasma | | |
| Tirosina ($\mu\text{mol/l}$) | 182 | 63 ± 13 |
| Metionina ($\mu\text{mol/l}$) | 30 | 28 ± 7 |
| Succinilacetona ($\mu\text{mol/l}$) | 2,8 | < 0,1 |
| Alfafetoproteína ($\mu\text{g/l}$) | 1.000 | < 7 |
| Fosfatasa alcalina (U/l) | 3.360 | 89-202 |
| Orina (mmol/mol creatinina) | | |
| Tirosina | 1.225 | 9-27 |
| Ácido δ -aminolevulínico | 7,7 | ind-3 |
| Succinilacetona | 6 | < 1 |
| <i>Actividad enzimática de fumarilacetoadesada en leucocitos (nmol/min x mg proteína)</i> | | |
| Paciente | 0,44 | |
| Padre | 1,31 | |
| Madre | 1,33 | |
| Control simultáneo | 1,92 | |

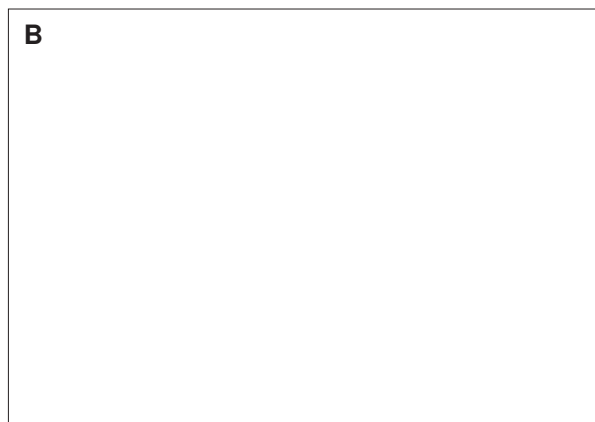
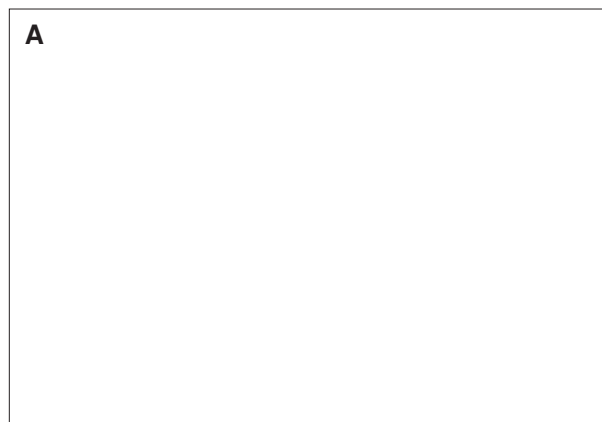


Figura 2A y B. Paciente afectado de tirosinemia crónica tipo I a la edad de 18 años, confinado a una silla de ruedas. Detalle de las extremidades superiores (A) e inferiores (B) con sus deformidades tras repetidas fracturas patológicas.

una gran distrofia, que replanteó el diagnóstico, principalmente cuando se detectó una tubulopatía con hiperaminoaciduria generalizada, con elevación específica de la excreción de tirosina.

Aunque la afectación tubular está presente por lo habitual en las formas crónicas de tirosinemia tipo 1, la grave osteoporosis de este paciente no es frecuente⁹. Es posible que el diagnóstico tardío y la larga exposición a los metabolitos tóxicos (fumarilacetoacetato, maleilacetoacetato y succinilacetona)¹⁰ hubieran podido contribuir a la grave osteoporosis, que, de hecho, ya estaba presente en las primeras imágenes radiológicas a la edad de 1 año, tal como han observado también otros autores¹¹. Por otra parte, la falta de apetito del paciente (su peso al diagnóstico era de 37 kg a la edad de 18 años) hizo que su dieta fuera baja en proteínas y, por lo tanto, en fenilalanina y tirosina a lo largo de toda su infancia y adolescencia, lo que preservó en parte su función renal y hepática de una forma natural. La heterogeneidad clínica que se observa en las formas crónicas puede determinarse genéticamente, pero también puede ser la consecuencia de diversos factores, entre los que se hallan el tratamiento precoz y el buen control de la dieta¹².

La disfunción hepática, que fue el signo clínico de presentación en nuestro paciente, se mantuvo estacionaria durante la infancia y adolescencia. En el momento del diagnóstico, tanto las enzimas hepáticas como los aminoácidos plasmáticos expresaban la disfunción hepática de una forma moderada. La tirosina plasmática sólo estaba discretamente elevada y la metionina era normal, únicamente la fosfatasa alcalina y los parámetros hematológicos estaban claramente alterados (tabla 1). De hecho, el paciente mostraba cierta actividad residual de fumarilacetoacetasa en leucocitos, tal como se ha descrito en otras formas crónicas². Por el contrario, otros autores observan menos del 2% de actividad residual en tejido hepático tanto de pacientes con formas agudas como crónicas¹³. En pacientes crónicos de diferentes etnias se ha observado la existencia de un mosaico de hepatocitos que muestran inmunoreactividad para fumarilacetoacetasa y otros con inmunoreactividad negativa. En el tejido hepático inmunopositivo para fumarilacetoacetasa de algunos pacientes se ha comprobado que la mutación de un alelo ha revertido a un genotipo normal y ello facilitaría la selección positiva para el crecimiento de estas áreas y la proliferación de hepatocitos normales. El mecanismo que explica esta corrección autoinducida de la actividad enzimática en hígado no se conoce por completo, pero parece relacionado con la producción de metabolitos tóxicos capaces de causar mutagénesis, que produciría una cierta reversión de la enfermedad en las formas crónicas¹⁴. No obstante, esta corrección de la actividad enzimática en hígado del paciente no representa la curación, y no pudo evitar el desarrollo del carcinoma hepatocelular en nuestro paciente.

Tras la sospecha diagnóstica se iniciaron todos los estudios, lo que confirmó la tirosinemia tipo 1. No se planteó la posibilidad de realizar un trasplante hepático, debido a las graves alteraciones óseas que presentaba, por lo que se decidió iniciar el tratamiento con NTBC y restricción de la fenilalanina y tirosina de la dieta. Con dicho tratamiento combinado mejoró espectacularmente su estado general y no volvió a presentar más fracturas en los 2 años posteriores. La anomalías metabólicas y los metabolitos tóxicos casi se normalizaron por completo. No obstante, el glutatión plasmático se mantuvo muy inferior al rango normal (de 1,9 $\mu\text{mol/l}$ al diagnóstico pasó a 4,7 $\mu\text{mol/l}$ a los 2 años de tratamiento; rango normal, 5,5-12,5 $\mu\text{mol/l}$), tal como han observado otros autores^{2,15,16}. Aun cuando se ha descrito la producción de un exceso de radicales libres en la tirosinemia tipo 1¹⁷, que estaría justificada por la acumulación de metabolitos tóxicos y el defecto de glutatión, compuesto de gran poder antioxidante, nuestro paciente mostró una concentración intraeritrocitaria normal de tocoferol¹⁸, así como una actividad enzimática conservada de enzimas del sistema antioxidante¹⁹.

El estado general del paciente y su calidad de vida mejoraron mucho durante los 2 años del tratamiento con NTBC. No obstante, el control de la dieta empeoró al aumentar de forma gradual el apetito del paciente, lo que causó un importante aumento de peso que incrementó su dificultad respiratoria. Se observó un nuevo deterioro general, con frecuentes infecciones respiratorias que requerían hospitalización. Se detectó un aumento importante de la alfa-fetoproteína y se visualizaron por TC imágenes sospechosas de tumoración hepática, el paciente falleció con un cuadro de insuficiencia respiratoria.

Nuestro caso puede clasificarse de tirosinemia en forma crónica que cursó con afectación hepática, raquitismo hipofosfatémico y, finalmente, probable hepatocarcinoma.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer la colaboración del Prof. Berger por el estudio de los leucocitos del paciente y su familia y de la Dra. Ribes por su ayuda en la determinación de succinilacetona para el diagnóstico, y a los Dres. Sierra y Moyano por la medida del tocoferol y las enzimas antioxidantes. También, agradecen la colaboración de la farmacia del hospital (Dres. Mas y Villaronga) en la preparación del NTBC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lindblad B, Lindstedt S, Steen G. On the enzymic defects in hereditary tyrosinemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 4641-4645.
2. Mitchell GA, Lambert M, Tanguay RM. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*, 7ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 1995; 1077-1106.
3. Halvorsen S. Tyrosinemia. En: Fernandes J, Saudubray J-M, Tada E, eds. *Inborn metabolic disease: Diagnosis and Treatment*. Berlin: Springer Verlag, 1990; 199-209.

4. Van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GPA, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V et al. Hereditary tyrosinemia type 1: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology* 1994; 20: 1187-1191.
5. 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 Metab Dis* 1995; 18: 119-122.
6. Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Stradvik B. Treatment of hereditary tyrosinemia type 1 by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992; 340: 813-817.
7. Holme E, Lindstedt S. Diagnosis and management of tyrosinemia type 1. *Curr Op Pediatr* 1995; 7: 726-732.
8. Holme E, Lindstedt S. Tyrosinemia type I and NTBC. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 507-517.
9. Dubois J, Garel L, Patriquin H, Paradis K, Forget S, Filiatrault D et al. Imaging features of type 1 hereditary tyrosinemia: a review of 30 patients. *Pediatric Radiology* 1996; 26: 845-851.
10. Spencer PD, Medow MS, Moses LC, Roth KS. Effects of succinylacetone on the uptake of sugar and amino acids by brush border vesicles. *Kidney Int* 1988; 34: 671.
11. Biasucci G, Fiori L, Fontana P, Riva E, Holme E. Radiographic bone changes in a patient affected by tyrosinemia type I: typical features? *J Inher Metab Dis* 1997;20 (Suppl 1):12.
12. Kvittingen EA. Tyrosinemia treatment and outcome. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 375-379.
13. Berger R, Smit GPA, Stoker-de Vries SA, Duran M, Ketting P, Wadman SK. Deficiency of fumarylacetoacetase in a patient with hereditary tyrosinemia. *Clin Chim Acta* 1981; 114: 37-44.
14. Kvittingen EA, Rootwelt H, Berger R, Brandtzaeg P. Self induced correction of the genetic defect in tyrosinemia type 1. *J Clin Invest* 1994; 94: 1657-1661.
15. Vilaseca MA, Artuch R, Moreno J, Ramón F. Determinación de glutatión en plasma y linfocitos por HPLC con detección fluorimétrica en una población pediátrica. *Quim Clin* 1997; 16: 324.
16. Stoner E, Starkman H, Wellner D, Wellner VP, Sassa S, Rifkind AB et al. Biochemical studies of a patient with hereditary hepatorenal tyrosinemia: evidence of glutathione deficiency. *Pediatr Res* 18; 1984: 1332-1336.
17. Bird S, Miller NJ, Collins JE, Rice Evans CA. Plasma antioxidant capacity in two cases of tyrosinemia type 1: one case treated with NTBC. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 123-126.
18. Moyano D, Vilaseca MA, Pineda M, Campistol J, Vernet A, Póo P et al. Tocopherol in inborn errors of intermediary metabolism. *Clin Chim Acta* 1997; 263: 147-155.
19. Sierra C, Vilaseca MA, Moyano D, Brandi N, Campistol J, Lambruschini N et al. Antioxidant status in hyperphenylalaninemia. *Clin Chim Acta* 1998; 276: 1-9.