

# TIROSINEMIA TIPO 1 (HT1)

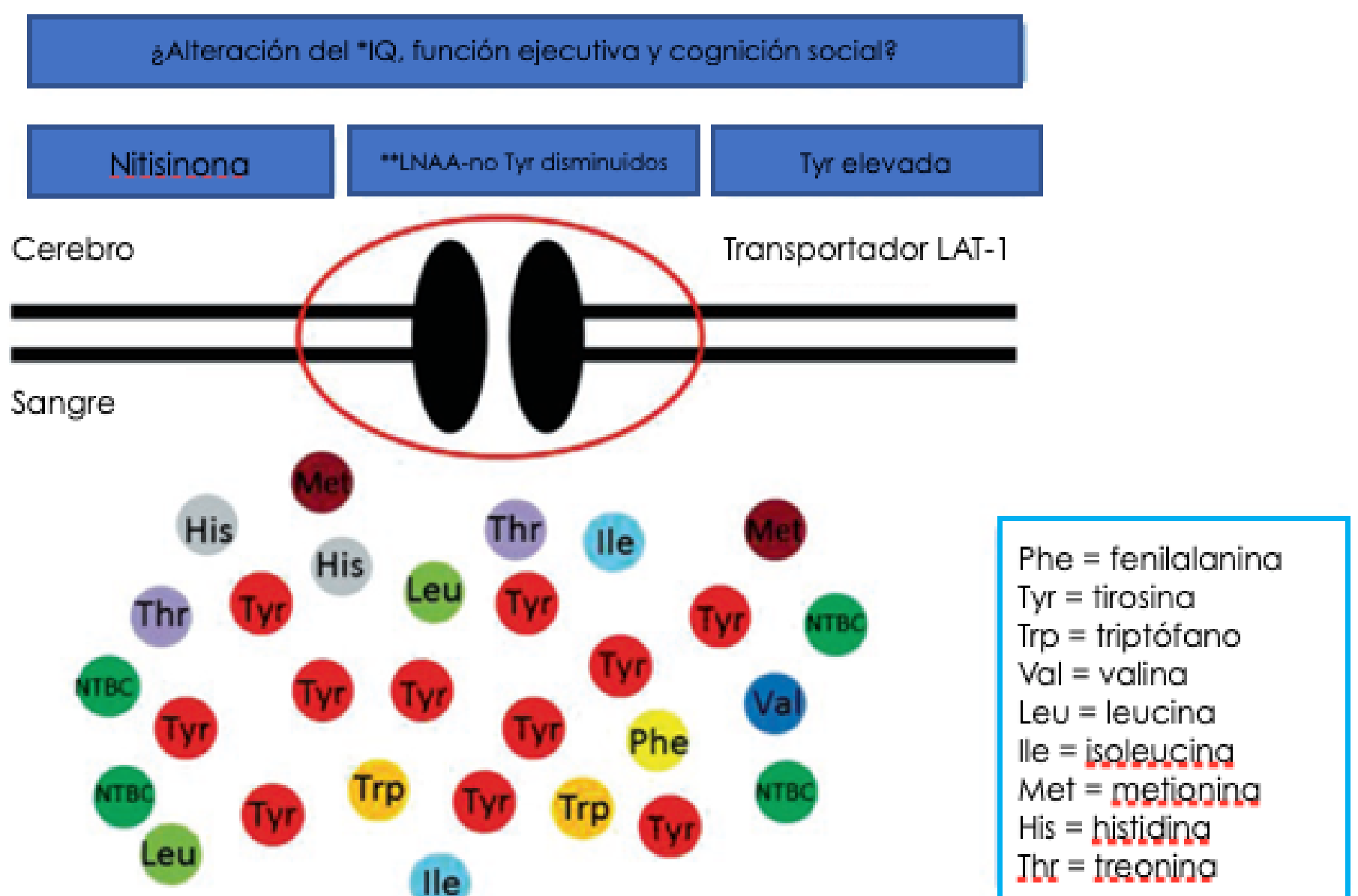
## Generalidades

- Error **congénito** del metabolismo de la **tirosina** que causa la acumulación en **plasma, orina y tejidos** de este aminoácido (AA) y sus productos del **catabolismo tóxicos**.
- **Autosómica recesiva**, más de **100 mutaciones** descritas del **gen FAH** (Cr 15q23-q25), que codifica la enzima **Fumaril acetoacetato hidrolasa (FAH)**.
- Incidencia global **1/100.000** nacidos vivos (NV).
- Existen poblaciones con mayor incidencia como **Europa del Norte**: 1/12.000 NV y **Franco-canadiense**: 1/1846 NV y 1/22 personas es portadora de la mutación.
- Se caracteriza por **enfermedad hepática** progresiva, **disfunción tubular renal** y crisis similares a **porfiria**.
- La tirosina es un AA no esencial que proviene de la degradación de la **fenilalanina**, cuya obtención es a través de los alimentos de la dieta ricos en **proteínas**.

## Fisiopatología

- Algunas de las funciones de la tirosina son:
  - **Biosíntesis** de proteínas
  - Precursor de hormonas y neurotransmisores (**dopamina, noradrenalina**)
  - Síntesis de **catecolaminas, melanina y tiroxina**
- El déficit de la FAH ocasiona la acumulación de ciertos **metabolitos tóxicos**, los más importantes son:
  - **Fumaril acetoacetato (FAA)**: Daño oxidativo (alquilador, reacciona con grupos sulfhidrilo y glutatión), potencial mutagénico (inductor vía MAP-quinasas), induce apoptosis, altera gluconeogénesis.
  - **Succinilacetona (SA)**: crisis similares a porfiria, disfunción tubular renal, toxicidad mitocondrial.
  - **Ácido delta-aminolevulínico (ALA)**: toxicidad mitocondrial, disfunción tubular renal, relacionado a carcinoma hepatocelular, enfermedad neuropsiquiátrica.

- Existen varias teorías sobre la fisiopatología de la **afectación neurológica en HT1**, entre ellas destacan:
  - Acción de **metabolitos tóxicos**
  - Niveles elevados de **tirosina**
  - **Fenilalanina baja** en sangre puede alterar la síntesis proteica a nivel cerebral
  - Alteración del transporte de otros AA en la barrera **hematoencefálica (BHE)**
    - **Transportador LAT-1** tiene mayor afinidad por ciertos AA que por otros.
    - Elevación de **tirosina** y **fenilalanina** generan un transporte competitivo en el **LAT-1 de la BHE**, reduciendo la afinidad por los demás AA.
    - Ej. Alteración del **transporte del triptófano**, precursor de **serotonina**.



\*IQ = coeficiente intelectual; \*\*LNAA = Aminoácidos neutros de cadena

Van Ginkel et al. (2017) Neurological and Neuropsychological Problems in Tyrosinemia Type I Patients. Adv Exp Med Biol. 2017;959:111-122.

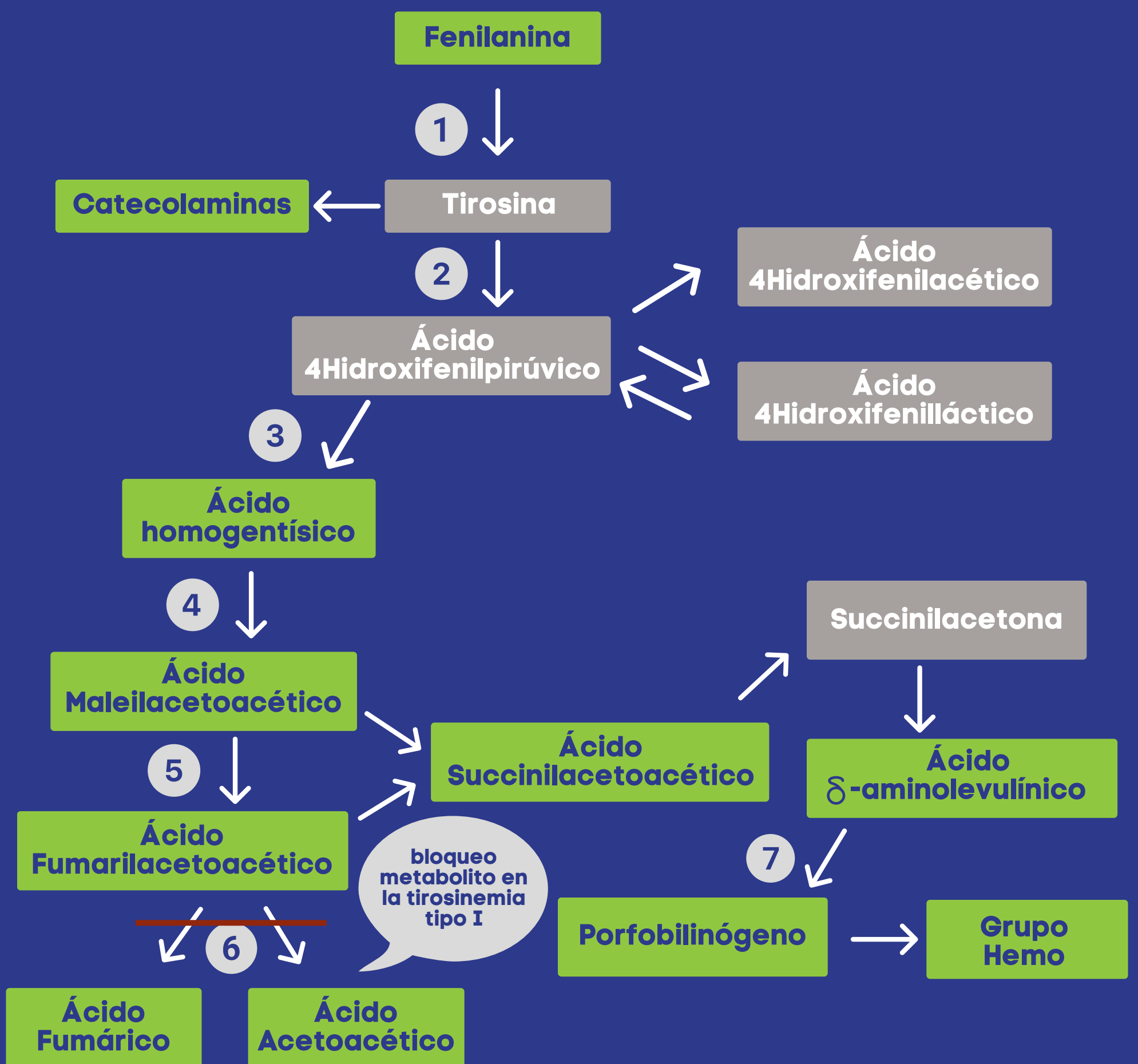


Figura 1. Metabolismo de la tirosina (Ardila et al., 2014). En azul se indican los metabolitos útiles en el diagnóstico por el laboratorio de la tirosinemia tipo I. Numeradas se encuentran las enzimas que participan en dicha reacción así: 1: fenilalanina hidroxilasa, 2: tirosina aminotransferasa, 3: 4 hidroxifenilpirúvico dioxigenasa, 4: ácido homogentísico oxidasa, 5: maleilacetoacetato isomerasa, 6: fumarilacetoacetato hidrolasa, 7: porfobilinógeno sintetasa.

Ardila, S., Echeverri, O., Guevara, J., Espinosa, E. and Barrera, L., 2014. **Tirosinemia de tipo I, aciertos y errores. Pediatría, 47(3), pp.55-59.**

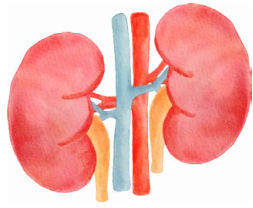
Chinsky et al. (2017) **Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. Genetics in Medicine. Dec;19(12)**

## Clínica

	Aguda	Subaguda	Crónica
Edad de presentación	<2 meses	2-6 meses	>6 meses
Progresión	Rápida	Rápida	Insidiosa, lenta
Expectativa de vida sin TTO	0-1 año	0-1 año	0-10 años
Síntomas característicos   	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Disfunción hepática severa</li> <li>-Hepatomegalia, coagulopatía</li> <li>-Fiebre, vómito, diarrea</li> <li>-Ictericia</li> <li>-Ascitis, edema</li> <li>-Irritabilidad, letargo</li> <li>-Raquitismo hipofosfémico</li> <li>-Polineuropatía</li> <li>-Dolor abdominal (porfiria aguda intermitente)</li> <li>-SD Fanconi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Raquitismo hipofosfémico</li> <li>-Fallo de medro</li> <li>-Hepatomegalia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Cirrosis</li> <li>-Visceromegalia leve</li> <li>-Disfunción renal tubular</li> <li>-Raquitismo subclínico</li> <li>-Retraso del crecimiento</li> </ul>
Principal causa de muerte	Falla hepática aguda, sangrados recurrentes	Hepatocarcinoma, falla hepática	Hepatocarcinoma, SD similar a porfiria
%Reversión de mutación	Bajo (1,6%)	Bajo a moderado (22%)	Moderado (36%)
Actividad FAH	Ausente	Ausente a residual	Residual

<http://www.livingwithtyrosinemia.com/signs-symptoms>

**Chinsky et al. (2017) Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. Genetics in Medicine. Dec;19(12)**



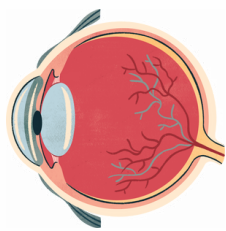
## Renal

- Síndrome de **Fanconi**
  - Alteración de transporte de **membrana y estructura renal**
  - **Proteinuria, glucosuria, aminoaciduria**
- Raquitismo **hipofosfatémico**
- **Glomeruloesclerosis, negrocalcinosis, enfermedad renal crónica**



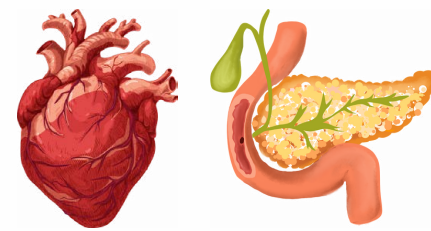
## Neurológica

- Síndrome similar a **porfiria**
  - Neuropatía aguda **periférica**
  - **Hipertonía** extensora
- **Vómito**, íleo paralítico
- Debilidad muscular
- **Automutilación**
- Hipertensión, **convulsiones**, hiperreflexia



## Ocular

- Lagrimeo, **conjuntivitis**, opacidad corneal, **queratitis**
- **Fotofobia**, eritema, dolor
- **Examen físico**: erosiones corneales dendríticas centrales
- Control anual con **lámpara de hendidura**



## Otros

- **Cardiomiopatía 30%**
  - Hipertrofia biventricular y del septum interventricular
- **Páncreas**
  - Hiperplasia islotes
  - Hipoglicemia

## Diagnóstico

- La clínica característica junto a los exámenes complementarios son la base de un correcto diagnóstico, la sospecha está dada por **niveles elevados de tirosina**.
- La **succinilacetona** en sangre, **orina** o **líquido amniótico** es un marcador sensible y específico, considerado como **Gold Standard** para el diagnóstico de HT1 por el Colegio Americano de Genética y Genómica Médica. Suele estar presente en **screenings neonatales**, su elevación es casi **patognomónica** de HT1.
- Otros exámenes que se solicitan al momento del diagnóstico son una **biometría hemática**, **perfil hepático** y **renal** completos. Se recomienda solicitar estudios de imagen como **ecografía renal** y **tomografía** o **resonancia** contrastadas o **ecografía hepática**.
- Se recomienda realizar un manejo multidisciplinario que incluya valoraciones por **neuropsicología** y **oftalmología**, entre otras especialidades según la afectación del paciente.

## Tratamiento

El **Gold standard** del tratamiento de tirosinemia tipo 1 es **Nitisinona + dieta restrictiva en tirosina y fenilalanina**

### • Tratamiento farmacológico

En la actualidad existe el fármaco **Nitisinona** para el manejo de la Tirosinemia tipo 1. Su mecanismo de acción radica en el **bloqueo** de la **4-hidroxi fenilpiruvato deshidrogenasa** (p-HPPD), correspondiente al segundo paso de la vía de degradación de la tirosina. De esta forma se **previene** la **acumulación** de los productos de esta vía catabólica como **Fumaril acetoacetato** y su posterior conversión a **succinilacetona (SA)**.

La meta del tratamiento farmacológico es lograr la **inhibición del sustrato**.

Su uso está indicado desde el momento de diagnóstico, preferiblemente antes de los **30 días de vida del paciente** y se mantiene de por vida.

- **Tratamiento Nutricional**

Consiste en una **dieta restringida** en **tirosina** y **fenilalanina**. Además, se utilizan fórmulas nutricionales que carecen de estos aminoácidos para poder cubrir los requerimientos necesarios. Se suplementan **minerales críticos**.

Los requerimientos de aminoácidos varían según **edad**, **sexo** y **estado nutricional**, por ese motivo es primordial ir ajustando los requerimientos nutricionales de acuerdo al crecimiento y desarrollo de cada paciente.

Las metas del tratamiento nutricional son **normalizar niveles de SA** (< 0,1 Mmol/L), **alfa-fetoproteína** (indetectables), **tirosina en sangre** (200-400 Mmol/L) y **fenilalanina** (30 – 70 Mmol/L).

Spiekerkoetter et al. (2021) Long-term safety and outcomes in hereditary tyrosinaemia type 1 with nitisinone treatment: a 15-year non-interventional, multicentre study. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021; 9: 427–35  
2016. Orientaciones para el manejo clínico de la Tirosinemia. 1st ed. Santiago: Ministerio de Salud Chile.