

Anexo XIII. Tirosinemia tipo I

Protocolo de Cribado

Nombre de la prueba: Determinación de tirosina (Tyr) y succinilacetona (SA) en sangre impregnada en papel.

Método analítico: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

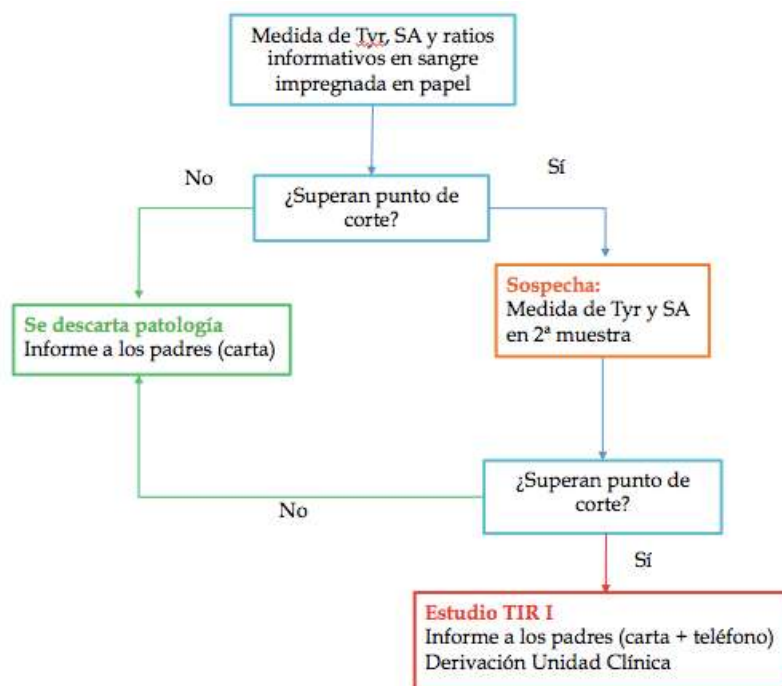
Limitaciones de método:

- Falsos negativos: Para prevenirlos, es crucial asegurar que el paciente reciba una ingesta proteica adecuada. Los niveles de tirosina pueden ser normales en pacientes de Tyr I, por este motivo, es importante la cuantificación de SA como marcador de primer nivel.
- Falsos positivos: Se han observado en pacientes que reciben nutrición parenteral, en condiciones fisiológicas del recién nacido (como la tirosinemia benigna transitoria en pacientes pretérmino o con inmadurez hepática) o en condiciones patológicas del recién nacido (por ejemplo, hepatopatía).

Punto decorte:

- Tyr: 250 μ M SA: 5 μ M ratios (Xle+Val)/(Phe+Tyr): 0,8 SA/Phe: 0,01 SA/Met:0,05

Algoritmo:



Protocolos de Confirmación Diagnóstica e Intervención Inicial

Método de diagnóstico de confirmación:

Nombre de la prueba y espécimen utilizado:

- Cuantificación de aminoácidos en plasma mediante cromatografía de intercambio iónico (CIO). En pacientes de Tirosinemia tipo I se observarán niveles ligeramente elevados de Tyr además de metionina y fenilalanina.
- Cuantificación de SA en sangre mediante HPLC-MS/MS. La presencia de SA es patognomónica de la enfermedad.
- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas (GS/MS): aumento de los ácidos 4-hidroxifenildervados, como ácido 4-hidroxifenil láctico, 4-hidroxifenilacético y 4-hidroxifenilpirúvico.
- Determinación de la actividad porfobilinógeno sintasa (PBG-S) o d-aminolevulínico deshidratasa (d-ALAD) en sangre total heparinizada o eritrocitos. Esta actividad se inhibe de manera sensible y específica por acción de la SA, disminuyendo el valor de la actividad PBG-S a menos del 10% del valor control.
- Determinación de la actividad de la fumarilacetoacetato hidrolasa en fibroblastos de piel, biopsia hepática y/o eritrocitos.
- Análisis molecular de mutaciones en el gen *FAH* en sangre EDTA.

Otras pruebas:

Se observan niveles muy elevados de α –fetoproteína. Además, las funciones sintéticas del hígado suelen verse gravemente afectadas, lo que se manifiesta con coagulopatía e hipoalbuminemia. También se puede observar un aumento de la excreción urinaria de δ -ALA y características de la tubulopatía de Fanconi.

Diagnóstico diferencial:

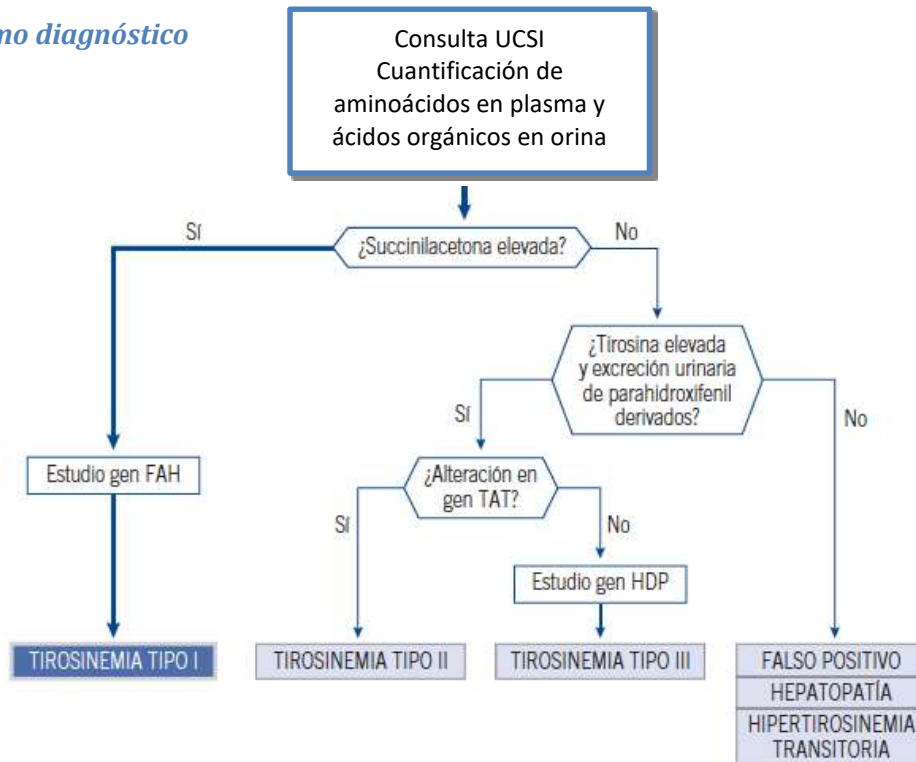
Los diagnósticos metabólicos diferenciales incluyen la galactosemia clásica, la intolerancia hereditaria a la fructosa y la deficiencia de fructosa 1,6 difosfatasa, la enfermedad de Wilson y algunos trastornos mitocondriales.

También se deben descartar la tirosinemia transitoria en pacientes pretérmino o con inmadurez hepática y otras condiciones patológicas del recién nacido como hepatopatías de distinta naturaleza.

Definiciones de Caso:

Se define “caso” como aquel RN con elevadas concentraciones de SA y Tyr, con los cocientes alterados.

Algoritmo diagnóstico



Descripción de la enfermedad

Nombre de la enfermedad: Tirosinemia tipo I, Deficiencia de FAH, Deficiencia de fumarilacetoacetato hidrolasa, Deficiencia de fumarilacetoacetasa hidrolasa, Tirosinemia hepatorenal.

Gen: FAH; **Locus:** 15q23-q25; **Tipo de herencia:** Autosómica recesiva. **OMIM:** 276700.

Tipo de deficiencia o trastorno metabólico: Alteración del metabolismo de los aminoácidos.

Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones:

Incidencia estimada de 1:100.000. Se ha descrito una incidencia mayor en los países escandinavos, con una frecuencia descrita de 1:50.000 en Noruega y de 1:63.000 en Finlandia. En la región de Saguenay Lac St Jean de la provincia de Quebec, Canadá, la incidencia de la enfermedad es de 1:1.800.

Síntomas clínicos:

Es un error congénito del catabolismo de la tirosina, poco frecuente, caracterizado por enfermedad hepática progresiva, disfunción tubular renal, crisis similares a la porfiria. Presentan vómitos, fallo en el crecimiento, irritabilidad, letargia, hepatomegalia, ictericia, ascitis, tendencia al sangrado y nefromegalia. De forma crónica y sin tratamiento los pacientes desarrollan cirrosis, raquitismo y hepatocarcinoma. Se observa una mejora importante en el pronóstico después del tratamiento con nitisinona.

Las crisis neurológicas son síntomas de presentación poco frecuentes en Europa. Son episodios agudos de neuropatía periférica caracterizados por crisis dolorosas que se manifiestan con irritabilidad, dolor en extremidades inferiores, hiperextensión extrema de tronco y cuello. Pueden acompañarse de signos autonómicos (hipertensión, taquicardia, íleo), parálisis muscular y

descompensación respiratoria.

Todos los pacientes presentan un riesgo elevado de desarrollar carcinoma hepatocelular.

En función de la edad de aparición la tirosinemia tipo I se clasifica en:

- Tipo agudo, que comienza en los primeros meses de vida. Presentan un rápido deterioro de las funciones hepáticas y renales. Predominan las manifestaciones de insuficiencia hepática (diátesis hemorrágica, hipoglucemia, ascitis, etc.) con sepsis frecuentes y rápido deterioro. Suele haber una enfermedad tubular proximal leve.
- Tipo subagudo, aparece en la segunda mitad del primer año de vida. Manifiesta un cuadro clínico similar, menos grave y de forma crónica. Se presenta generalmente con hepatomegalia o raquitismo hipofosfatémico debido a una disfunción tubular. Las enfermedades intercurrentes pueden precipitar una crisis hepática.
- Tipo crónico, aparece en la edad adulta. Se presenta con hepatomegalia secundaria a cirrosis y, a menudo, con tubulopatía, que provoca raquitismo e insuficiencia renal.

Seguimiento y Tratamiento:

El tratamiento incluye diferentes alternativas. Por un lado está el tratamiento dietético, con una dieta controlada en proteínas, con bajos aportes de fenilalanina y tirosina. Se trata de aportar la proteína natural que permita mantener unos niveles de tirosina en sangre de 200-400 micromol/L. El resto de los aportes de proteína se administrarán mediante productos nutricionales exentos de fenilalanina y tirosina.

Dado que el tratamiento dietético no impide el daño hepatocelular, se asocia tratamiento con NTBC. En aquellos casos con mala respuesta al tratamiento, se puede recurrir al trasplante hepático.