

Tirosinemia: un caso Anátomo-Clínico

Dres. Guillermo Cienfuegos S.,¹ Oscar Fielbaum C.,¹ Marta Colombo C.,² Jaime Cordero T.³

Tyrosinemia, a case report

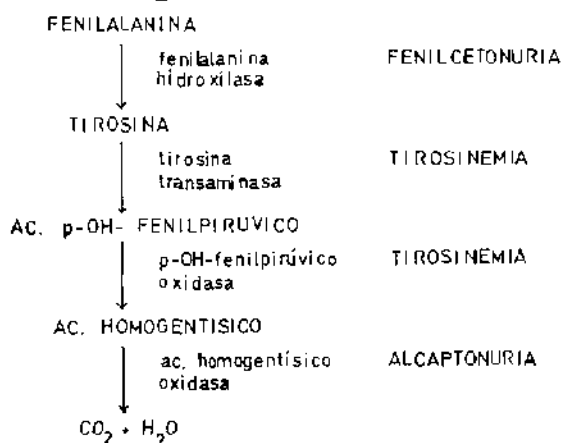
A case of acute tyrosinemia is reported.
The disease began at 35th day of life and signs of hepatic injury prevailed in clinical picture until death in hepatic coma.
Cirrhosis was found in histologic study.
Clinical findings and laboratory data of this disease are reviewed.

La elevación del nivel plasmático de tirosina puede representar un error congénito del metabolismo de este aminoácido o ser secundario a una enfermedad hepática de otra etiología. La diferenciación es muchas veces difícil dado que la tirosinemia primaria puede provocar cirrosis hepática, en algunas de sus formas clínicas.

Dependiendo del sitio del bloqueo enzimático en la vía catabólica de este aminoácido, se han descrito varias formas clínicas. (Cuadro 1).

Cuadro 1

METABOLISMO DE LA TIROSINA



I. **Tirosinemia transitoria neonatal:** Se presenta en recién nacidos prematuros y ocasionalmente en niños de término, caracterizándose por una elevación transitoria de la tirosina plasmática debida a una falla en la maduración de la enzima para-hidroxifenilpiruvico oxidasa. Este defecto se

corrige con la administración de ácido ascórbico, que actúa como cofactor de la enzima. Se recomienda también una reducción de la ingesta de proteínas a 2-3 gramos por kilogramo por día. Existen dudas sobre el pronóstico de estos casos en cuanto a déficit intelectual.

II. **Tirosinemia aguda:** Corresponde a una alteración de la para-hidroxifenilpiruvico oxidasa.

El cuadro clínico se inicia entre las edades de 1 y 6 meses con retardo del crecimiento, irritabilidad, fiebre y hepatomegalia. A menudo se asocian anorexia, vómitos, diarrea y distensión abdominal.

Precozmente aparece insuficiencia hepática con ictericia, ascitis, hematemesis, melena y otras manifestaciones hemorrágicas. La muerte se produce en coma hepático.

En los exámenes de laboratorio destacan aminoacidemia y aminoaciduria generalizadas con predominio marcado de tirosina y metionina, que tienen una concentración plasmática 5 a 10 veces mayor que lo normal. Hipoproteinemia e hipoprotrombinemia son comunes. Las transaminasas están sólo ligeramente elevadas. La hipoglicemia es habitual. La principal alteración en la anatomía patológica es una cirrosis hepática.

El tratamiento consiste en la restricción dietética de tirosina y metionina en forma precoz, aunque sólo algunos pacientes se benefician. La mayoría fallece en insuficiencia hepática. De los que la superan, algunos aparentemente curan y pueden recibir una dieta no restringida, mientras otros llegan a la cirrosis.

III. **Tirosinemia subaguda o crónica:** La falla enzimática se produce al mismo nivel que en la forma aguda, sin embargo por razones desconocidas los síntomas aparecen después del primer año de vida. La caracterizan el retardo del crecimiento

¹Servicio de Pediatría, Hospital Luis Calvo Mackenna.

²Universidad de Chile, INTA.

³Jefe Unidad de Terapia Intensiva, Servicio de Pediatría, Hospital Luis Calvo Mackenna.

to, síntomas gastrointestinales, cirrosis hepática progresiva, defectos renales múltiples y raquitismo resistente a vitamina D. Inicialmente hay elevación sólo de la tirosina y posteriormente lo hace la metionina.

La muerte se produce alrededor de los diez años y es frecuente el hallazgo de hepatoma en la autopsia.

IV. Tirosinemia por déficit de tirosina transaminasa: En este caso, se ha descrito la asociación de niveles elevados de tirosinemia junto a retardo mental y malformaciones congénitas.

V. Síndrome de Richner-Hanhart: Defecto genético autosómico recesivo que se caracteriza por retardo mental, hiperqueratosis punctata palmo-plantar y úlceras herpetiformes corneales con tirosinemia y tirosinuria pero aparentemente sin daño hepático.

El tratamiento con una dieta pobre en tirosina corrige el defecto metabólico y puede mejorar el daño de la piel y corneal. El daño mental puede evitarse con una restricción precoz.

CASO ANATOMO-CLINICO

M.V.A. (obs. 386110), lactante menor de sexo femenino cuya enfermedad se inició a los 35 días de vida, con fiebre, decaimiento, rechazo de la alimentación, vómitos, melena y hemorragia en los sitios de punción venosa comprobada al efectuar hemograma. Se internó en una clínica particular donde se efectuó una laparotomía, por distensión abdominal, hepatomegalia y ascitis, planteándose el diagnóstico de enterocolitis necrotizante complicada. En la intervención sólo se encontró ascitis libre con características de transudado. El único examen positivo en esa hospitalización fue un urocultivo con desarrollo de *Klebsiella*.

En el postoperatorio sufrió deterioro progresivo, por lo que se trasladó a la unidad de Terapia Intensiva del hospital Luis Calvo Mackenna, a los 40 días de edad.

Antecedentes: embarazo de evolución normal, parto de término, fórceps profiláctico por cardiopatía materna. Peso de nacimiento 3520 gramos. En el período de recién nacido presentó temblores que se atribuyeron a hipocalcemia.

Sin problemas durante su primer mes de vida, alimentándose con leche materna y relleno de

leche en polvo al 7,5%. Pesó, al mes de edad, 3900 gramos. Un tío paterno falleció a los pocos meses de vida ignorándose la causa.

Al ingreso al servicio se encontraba en malas condiciones generales, con edema, hepatoesplenomegalia, ictericia, ascitis, hemorragias de sitios de punción. Se formularon los diagnósticos provisionales de : 1) Infección urinaria; 2) Septicemia con coagulación intravascular diseminada; 3) Laparotomía reciente.

El tratamiento y la evolución de laboratorio se esquematizan en el cuadro 2.

Durante la segunda semana de hospitalización, a pesar de una discreta mejoría, el cuadro clínico orientó hacia una insuficiencia hepática aguda con persistencia de hiperbilirrubinemia conjugada, fosfatasas alcalinas elevadas, hipocolesterolemia, hipoprotrombinemia resistente a vitamina K y estudio de coagulación persistentemente prolongado a pesar del uso de plasma fresco y crioprecipitados, hipoglicemia rebelde, ascitis y hepatomegalia dura.

Por la precocidad y severidad de las manifestaciones clínicas, hecho desusado en las hepatopatías del lactante, se realizó análisis de aminoacidemia y aminoaciduria para investigar una enfermedad metabólica, encontrándose una alteración generalizada, especialmente de tirosina y metionina. Se confirmó el diagnóstico de tirosinemia mediante la determinación cuantitativa de ambos aminoácidos en el plasma: Tirosina = 0,3665 micromol/cc (N hasta 0,05 micromol/cc).

Metionina = 0,3545 micromol/cc (N hasta 0,04 micromol/cc).

Concomitantemente con el diagnóstico etiológico cayó en coma hepático y desarrolló un síndrome hepatorenal con anuria, falleciendo a los veinte días de evolución intrahospitalaria.

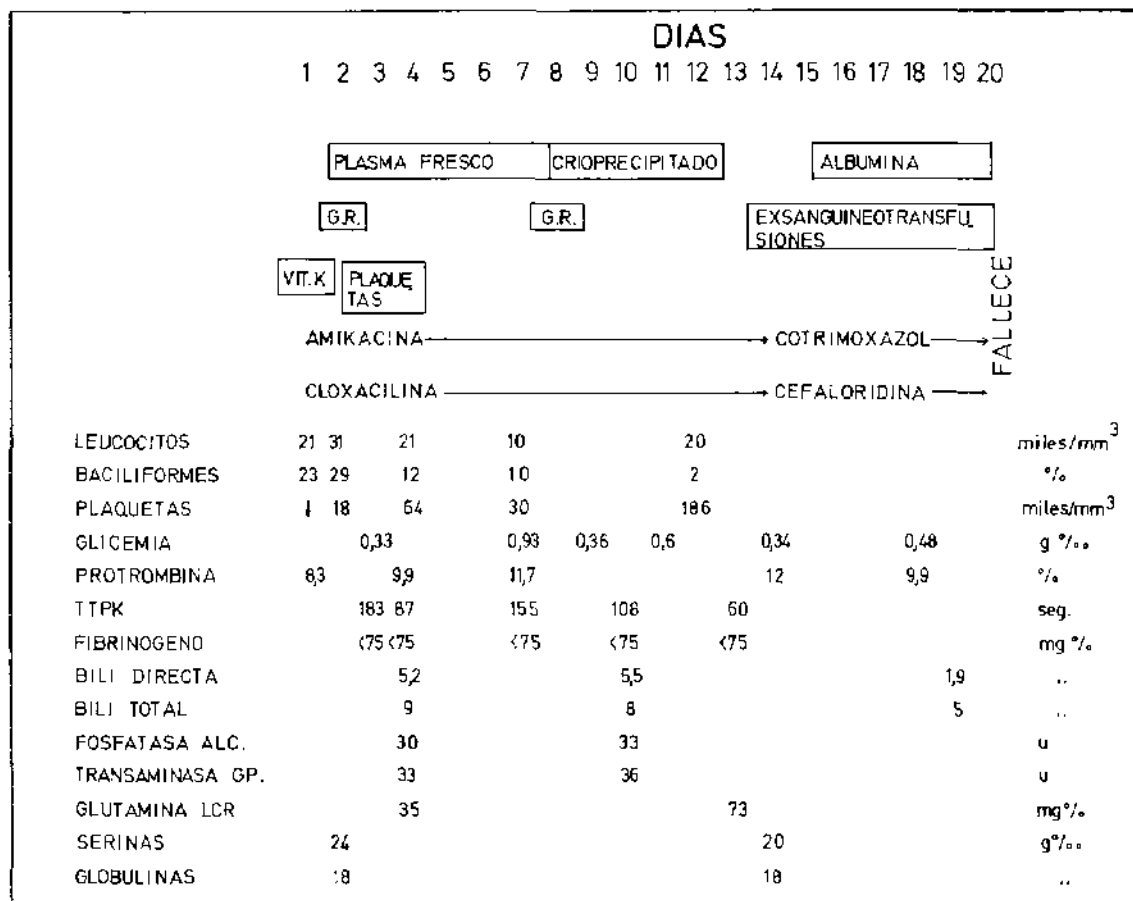
El estudio histológico postmortem del hígado entregó el siguiente resultado:

“Tejido hepático difusamente distorsionado por excesiva proliferación de tejido conjuntivo fibroso denso maduro que circunscribe células hepáticas regenerativas gigantes, otras con aspecto sincicial. Nódulos regenerativos sin venas centrolobulillares. Muchos de los acúmulos celulares contienen trombos biliares compactos.

Infiltrado inflamatorio discreto de tipo linfocitario. Los espacios porta conservan su delimitante, canalículos biliares normales, vasos arteriales y venosos dilatados.

Diagnóstico: Cirrosis hepática”.

TRATAMIENTO Y EVOLUCION DE LABORATORIO



DISCUSION

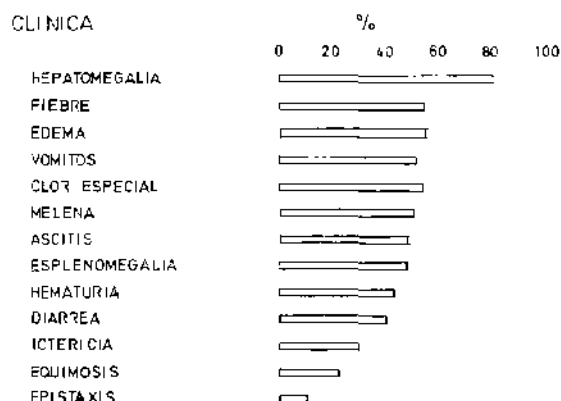
En el caso que presentamos la sintomatología coincide plenamente con los datos que se han publicado en la literatura (Cuadro 3). Dentro de ella destacó el compromiso hepático rápidamente progresivo que llevó a cirrosis e insuficiencia aguda fatal de ese órgano.

En el cuadro 4 se enumeran las causas de cirrosis hepática en niños. Al analizarlas en relación a este caso resalta el hecho que es excepcional, salvo en el grupo genético-metabólicas, la aparición de cirrosis e insuficiencia hepática durante el primer trimestre de la vida, aún en la hepatitis neonatal y la atresia biliar.

Las enfermedades metabólicas, aunque aisladas son poco frecuentes, en su conjunto constituyen un grupo importante de la patología pediátrica. Más aún, a medida que la patología propia del

Cuadro 3

CUADRO CLINICO



subdesarrollo va disminuyendo, las enfermedades genéticas comienzan a adquirir relevancia. Su diagnóstico sobre bases puramente clínicas es di-

CUADRO 4

Causas de Cirrosis hepática en Pediatría (Nelson: Textbook of Pediatrics)

I. ENFERMEDAD BILIAR OBSTRUCTIVA

Atresia biliar extrahepática
Hipoplasia biliar intrahepática
Quiste de colédoco
Fibrosis quística
Enfermedad quística del hígado
Colangitis ascendente

II. INFECCIOSAS

Hepatitis A, B, no A no B
Rubéola, Citomegalovirus, Coxsackie
Herpes simple, Toxoplasmosis, Sífilis
Hepatitis neonatal
Colangitis ascendente
Hepatitis crónica activa agresiva

III. ENFERMEDAD VASCULAR

Hemangioendotelioma
Enfermedad de Rendu-Osler
Síndrome de Budd-Chiari
Cardíacas: Pericarditis constrictiva
Hipertensión pulmonar
Atresia pulmonar, tricúspidea

IV. GENÉTICAS-METABÓLICAS

Déficit de Alfa I Antitripsina
Enfermedad de Wilson
Tirosinemia
Galactosemia
Intolerancia hereditaria a Fructosa
Glicogenosis tipo IV
Mucopolisacaridosis
Lipidosis
Cirrosis infantil de la India

V. MISCELÁNEAS

Drogas, Nutricionales

fácil, siendo necesario realizar una búsqueda activa teniéndolas siempre presentes. Se han descrito exámenes cualitativos simples de orina que permiten una primera orientación (Reacción de clo-

ruro férrico, de 2-4 dinotrofenilhidrazina, de Benedict). En el recién nacido deben sospecharse ante síntomas y signos como rechazo de la alimentación, vómitos, ictericia, letargo, coma, convulsiones, después de descartar la patología más habitual. En el niño mayor ante retraso del crecimiento y desarrollo psicomotor, convulsiones, retardo mental, quetoacidosis. Ocasionalmente pueden tener características físicas especiales como olor anormal, fascie extraña, etc.

Cabe insistir en que el diagnóstico y tratamiento precoz puede permitir en algunos casos un resultado favorable, y en aquellos que no tienen tratamiento específico dar un consejo genético oportuno.

RESUMEN

Se comunica un caso de tirosinemia aguda.

El cuadro clínico se inició a los 35 días de vida y estuvo dominado por las manifestaciones de compromiso hepático que culminaron en un coma hepático fatal.

El estudio histológico demostró una cirrosis.

Se comentan las características clínicas y de laboratorio de la enfermedad.

REFERENCIAS

- 1 V.C. Vaughan, R.J. McKay, R.E. Behrman (Editors) Nelson: Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Co. 1979. Pag. 498-501, 1121-1129.
- 2 J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden, D.S. Fredrickson (Eds.). The Metabolic Basis of Inherited Disease. Mc Graw Hill Book Co. 1978. Págs. 256-267.
- 3 P.K. Bondy, L.E. Rosenberg (Eds.) Duncan's Diseases of Metabolism. W.B. Saunders Co. 1974. Págs. 610-624.
- 4 B.K. Burton. Clinical Diagnosis of the Inborn Errors of Metabolism in the Neonatal Period. Pediatrics Vol. 61, N.º 3, 1978, Págs. 398-404.
- 5 H.P. Martin. The development of children with transient neonatal tyrosinemia. J. Pediatr. Vol. 84, N.º 2, 1974, Págs. 212-216.
- 6 P. Mamunes. Intellectual Deficits After Transient Tyrosinemia in the Term Neonate. Pediatrics Vol. 57, N.º 5, 1976, Págs. 675-680.
- 7 M. Colombo, F. Nauoa. Errores congénitos del metabolismo con manifestaciones neurológicas. Pediatría (Chile) Vol. 21, N.º 3, 1978, Págs. 242-246.