



Orientaciones 2016
MANEJO CLÍNICO
DE LA TIROSINEMIA

Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica

Orientaciones para el manejo clínico de la Tirosinemia

Santiago, Minsal

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de difusión y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN

Fecha 1ª edición y publicación: 2016

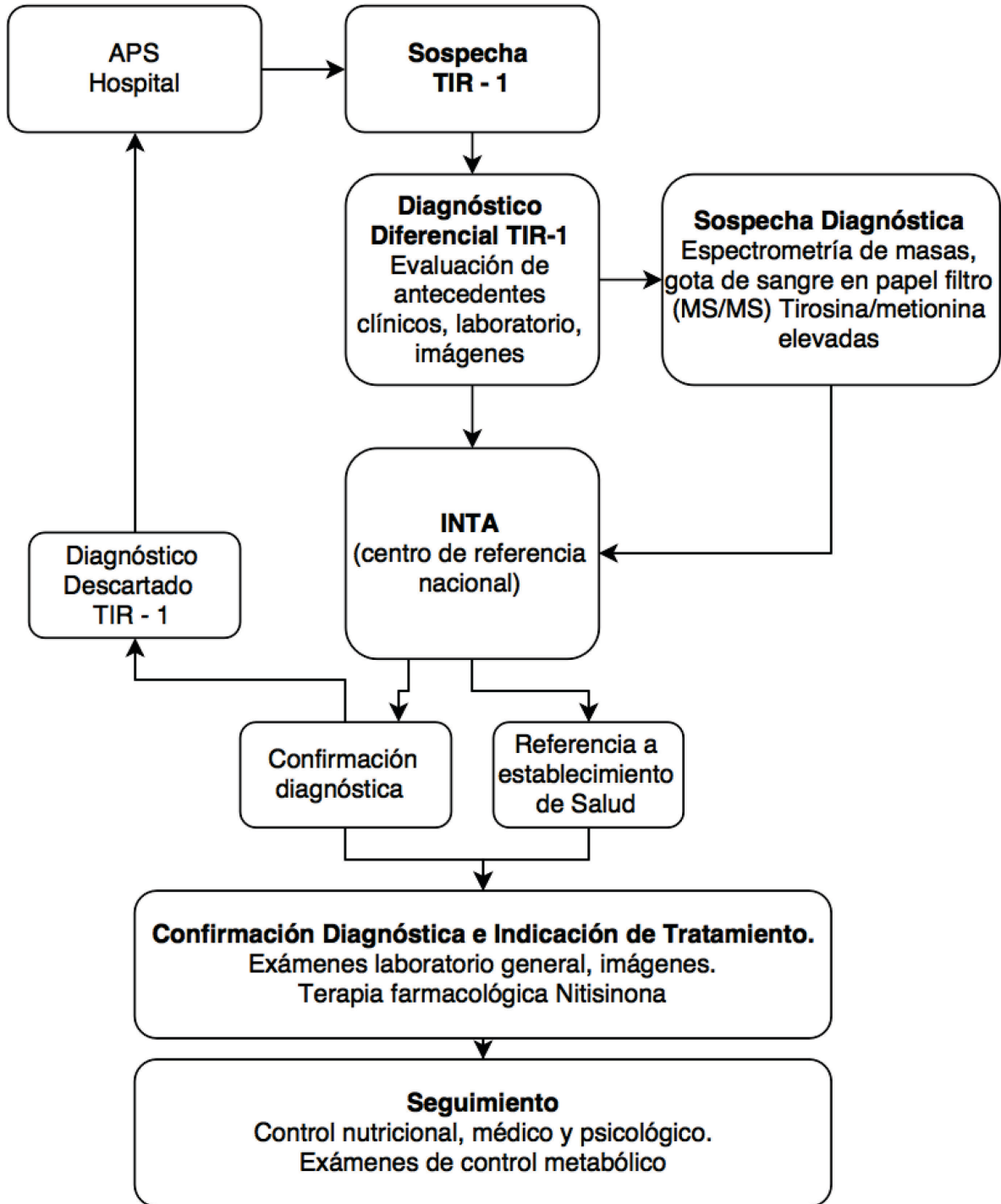
ABREVIATURAS

TIR-1	Tirosinemia tipo 1
INTA	Instituto Nacional de Tecnología en Alimentos
NTBC	Nitisinona
SA	Succinil acetona

ÍNDICE

ALGORITMO.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. OBJETIVOS	7
2.1. Objetivo General	7
2.2. Objetivos Específicos	7
3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN.....	7
4. DIAGNÓSTICO	8
4.1. Confirmación Diagnóstica.....	8
5. TRATAMIENTO	8
5.1. Tratamiento farmacológico	8
5.2. Tratamiento Nutricional	9
5.3. Trasplante Hepático.....	11
6. SEGUIMIENTO	12
7. METODOLOGÍA.....	13
8. GRUPO ELABORADOR Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS.....	14
8.1 Grupo Elaborador	14
8.2 Grupo revisor	15
8.3. Declaración de Conflictos de Interés.....	15
BIBLIOGRAFÍA.....	16

ALGORITMO



1. INTRODUCCIÓN

La Tirosinemia tipo 1 se produce por el déficit de la enzima fumarilacetoacetasa hidrolasa, produciendo la acumulación de fumarilacetoacetato y maleilacetoacetato, que dan origen a la succinilacetona (SA), agente productor del daño hepatorenal (1).

El gen que codifica la enzima fumarilacetoacetasa hidrolasa se localiza en el cromosoma 15q 23-25. Hay más de 20 mutaciones descritas y la mutación IVS12+5(g-a) se encuentra en 25% de los alelos estudiados, salvo en la población franco-canadiense, en que esta mutación se encuentra en el 86% de los alelos (2).

A consecuencia del bloqueo se forma SA, siendo este el metabolito que permite confirmar el diagnóstico. Los pacientes presentan además elevación de tirosina y de metionina en sangre y orina. La SA es, además, un potente inhibidor de la enzima *amino levulinato dehidratasa*, que provoca que se acumule aminolevulinato y esto explica los síntomas similares a la porfiria.

Existe una gran heterogeneidad clínica, pudiendo manifestarse desde lactante pequeño hasta la edad adulta. La forma más aguda se caracteriza por una insuficiencia hepática de aparición en las primeras semanas de vida, acompañada de vómitos, diarrea, edema, ascitis, ictericia y síndrome hemorrágico. Durante la niñez puede presentarse con daño hepático, raquitismo hipofosfémico secundario al daño tubular renal, tendencia al sangrado, retardo de crecimiento o hepatoesplenomegalia. Ocasionalmente los pacientes presentan polineuropatía y dolor abdominal como en una porfiria aguda intermitente (3,4).

En la forma crónica la sintomatología es menos llamativa, con leve visceromegalia, raquitismo subclínico y retardo de crecimiento moderado. Algunos pacientes presentan insuficiencia renal y requieren trasplante. Una de las complicaciones más frecuentes es el carcinoma hepatocelular, encontrado desde el primer año de vida. Es más frecuente en niños mayores o adolescentes, y se asocia a la presencia de SA.

La incidencia al nacer es de 1/100,000 en la mayoría de las áreas; sin embargo, es más común en algunas regiones especialmente en Québec, Canadá.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Entregar orientación a los equipos de salud para estandarizar el manejo clínico de la Tirosinemia tipo 1.

2.2 Objetivos Específicos

1. Entregar orientación para el diagnóstico oportuno de la Tirosinemia tipo 1.
2. Entregar orientación para el tratamiento de Tirosinemia tipo 1.
3. Entregar orientación para el seguimiento de la Tirosinemia tipo 1.

3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN

Esta orientación no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, la tecnología disponible en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención.

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Confirmación Diagnóstica

La primera aproximación diagnóstica se realiza con el test de papel filtro, en el que se encuentran niveles elevados de Tirosina y metionina en pacientes con sospecha clínica. El diagnóstico se debe confirmar con la determinación de niveles aumentados de SA en plasma u orina (7, 8).

Además dentro de los hallazgos de laboratorio se encuentran: pruebas hepáticas alteradas, síndrome de Fanconi (hiperaminoaciduria, glucosuria e hiperfosfaturia) y alteración de factores de coagulación dependientes de vitamina K. Se puede encontrar frecuentemente aumento de gamma-glutamilttransferasa y de alfa-fetoproteína. Esta última está muy elevada en pacientes agudamente enfermos, y cercano a la normalidad en los pacientes crónicos.

La severidad de Tirosinemia tipo 1 se evalúa con examen físico completo, estudios de laboratorio y resonancia magnética de abdomen.

5. TRATAMIENTO

5.1. Tratamiento farmacológico

Inhibición de sustrato: única terapia farmacológica específica disponible en el mundo. El 2-(2-nitro-4-trifluoro-metilbenzoíl)-1,3-ciclohexanodiona (NTBC o Nitisinona, Orfadin®) fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en el año 2002, para el tratamiento de la Tirosinemia tipo 1. La Nitisinona bloquea la dioxigenasa del ácido parahidroxifenilpirúvico (p-HPPD), el segundo paso en la vía de degradación de la tirosina, y previene la acumulación de fumarilacetoacetato y su posterior conversión a SA (5).

La dosis a utilizar de Nitisinona es de 1 mg/kg/día dividido en dos dosis; vía oral. Es muy importante el inicio del tratamiento precoz para una evolución satisfactoria con mínimo riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma. En pacientes con falla hepática se recomienda iniciar una dosis de 10 mg/kg hasta lograr la estabilización de la función hepática (6).

Pueden presentarse efectos adversos infrecuentemente, los que deben ser monitorizados. Estos son trombocitopenia transitoria, bajo recuento de neutrófilos que se resuelve habitualmente sin intervención y fotofobia que se resuelve con un control dietario estricto disminuyendo los niveles de tirosina en sangre.

Las metas del tratamiento nutricional en la Tirosinemia tipo 1 son normalizar niveles de SA ($< 0,1 \mu\text{mol/L}$), alfa-fetoproteína (indetectables), tirosina en sangre (200-400 $\mu\text{mol/L}$) y fenilalanina (30 - 70 $\mu\text{mol/L}$). La meta del tratamiento farmacológico es lograr la inhibición del sustrato.

5.2. Tratamiento Nutricional

El tratamiento consiste en el uso de una fórmula especial sin tirosina ni fenilalanina, una dieta restringida en tirosina y fenilalanina y la suplementación de 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 (7).

La dieta es efectiva en evitar la aparición del daño hepático, sólo cuando se introduce en forma conjunta con la Nitisinona, mejorando dramáticamente el curso de la enfermedad y disminuyendo el riesgo de producir hepatocarcinoma en el caso de un diagnóstico tardío y previniéndolo cuando el diagnóstico se realiza en el período neonatal.

El NTBC aumenta la concentración de tirosina en sangre, lo que genera manifestaciones oculocutáneas, cuando el nivel está sobre 600 $\mu\text{mol/L}$. Esto implica que el tratamiento dietoterapéutico deba ser riguroso para prevenir la formación de cristales de tirosina en la córnea (8,9).

Por la gran cantidad de fenilalanina que se hidroxila a tirosina, es necesario implementar una dieta restringida en Tirosina (Tir) y Fenilalanina (FA).

META DEL TRATAMIENTO NUTRICIONAL

El objetivo es lograr un crecimiento y desarrollo óptimo, manteniendo niveles plasmáticos de Tirosina y Fenilalanina dentro de rangos que permitan prevenir alteraciones cutáneas y oculares, mantener función hepática y renal normal y trazas de valores de succinilacetona, ácido alfa aminolevulínico y ácido parahidroxifenilpirúvico en sangre y orina.

En el período agudo se debe suspender la ingesta de proteínas naturales, e iniciar tratamiento parenteral intensivo: 100 a 120 kcal/kg/día (a base de glucosa y lípidos). Si la vía enteral está disponible se aporta proteína proveniente de la fórmula especial (1,5 a 2 gr/kg/día). Después de 48 horas, introducir cantidades mínimas de Tir+FA, a través de leche materna o fórmulas maternizadas.

En el período crónico existen recomendaciones por edad de ingesta de Tir+FA. Es así como en lactantes los requerimientos oscilan entre 400-500 mg/día, lo que se incrementa en etapa escolar a 900 mg/día. Se restringe la ingesta de proteínas naturales de alto valor biológico a 0,5 g/kg/día, completándose los requerimientos con la fórmula especial a 1,5-3,0 g/kg/día.

Se considera un buen control metabólico cuando el nivel plasmático de tirosina está entre 200-400 $\mu\text{mol/L}$ y de fenilalanina entre 30-70 $\mu\text{mol/L}$ (1). Un valor de fenilalanina inferior a 20 $\mu\text{mol/L}$, produce desbalance de aminoácidos neutros en el cerebro, siendo necesario suplementarlo (30-40 mg/kg/día).

Una de las complicaciones en la Tirosinemia tipo 1 con mal control nutricional o sin NTBC son síntomas que simulan una porfiria, ya que la succinilacetona inhibe la enzima δ -aminolevulínico dehidratasa disminuyendo la biosíntesis del grupo hem y generando ácido δ -aminolevulínico. En este caso, el aporte de hidratos de carbono en solución de dextrosa al 20 ó 25% controla o previene este síntoma.

5.3. Trasplante Hepático

Experiencias clínicas recientes, indican que el trasplante de hígado está reservado para aquellos pacientes que tengan una falla hepática severa al momento del diagnóstico y no respondan a la terapia con NTBC, o tengan evidencia documentada de cambios malignos en tejido hepático.

6. SEGUIMIENTO

Los pacientes deben ser monitorizados según parámetros indicados en la Tabla 1.

Tabla 1: Parámetros a monitorear

Evaluación	Inicio de Terapia (Basal)	Primeros 6 Meses		Después de los 6 Meses		
		mensual	Cada 3 meses	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Anual
Marcadores de Tirosinemia tipo 1						
Concentración plasmática de tirosina, fenilalanina y metionina	x	x		x		
Succinilacetona en Orina	x	x				+
Concentración de Nitisinona en sangre		x		x		
Hemograma completo						
Hemoglobina, hematocrito, recuento de leucocitos y plaquetas	x	x			Cada 6 meses o anual	
Evaluación hepática						
AFP en suero	x	x		Cada 3 ó 6 meses		
Tiempo de Protrombina (TP)	x	x				
Tiempo parcial de tromboplastina (TTPA)	x	x	+			
Bilirubinemia	x					+
GOT/GPT	x		x			+
GGTP	x		x			+
Fosfatasas Alcalinas	x		x			+
TAC o RNM ¹	x					x
Endoscopía Digestiva Alta	x					+
Estudio Renal						
BUN, creatinina	x	x				x
Evaluación esquelética						
Radiografía de muñeca (rickets)	x					+

+ = Si indicado clínicamente

¹ RNM con contraste para evaluar adenomas o nódulos hepáticos y tamaño renal.

7. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de literatura científica en Medline y fuentes secundarias (Cochrane Library, DARE, HTA Database), que privilegió la identificación de revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica de buena calidad, y en ausencia de estas, estudios originales del mejor nivel de evidencia disponible. Esta búsqueda fue complementada con literatura aportada por el grupo de expertos.

8. GRUPO ELABORADOR Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

8.1 Grupo Elaborador

Dr. Juan Francisco Cabello A.	Médico Cirujano, Neurólogo Infantil Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos Dr. Fernando Monckeberg Barros - INTA, Universidad de Chile. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso.
Dr. Carlos Becerra F.	Departamento Ciclo Vital División Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud de Chile
Prof. Verónica Cornejo E.	Nutricionista Magister en Nutrición Humana Especialista en tratamiento nutricional en enfermedades metabólicas. Jefa del Laboratorio de Genética y Enfermedades Metabólicas. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos Dr. Fernando Monckeberg Barros - INTA, Universidad de Chile.
Dra. Erna Raimann B.	Médico Pediatra Especialista en Enfermedades Metabólicas. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos Dr. Fernando Monckeberg Barros - INTA, Universidad de Chile.
Nut. Gabriela Castro	Nutricionista Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos Dr. Fernando Monckeberg Barros - INTA, Universidad de Chile.
Dra. Carolina Arias	Médico Cirujano Neuróloga Infantil Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos Dr. Fernando Monckeberg Barros - INTA, Universidad de Chile.
Dra. Pilar Peredo	Médico Cirujano Neuróloga de Adultos Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos Dr. Fernando Monckeberg Barros - INTA, Universidad de Chile.
Bq. Alf Valiente	Bioquímico Jefe del Laboratorio de Enfermedades Metabólicas. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos Dr. Fernando Monckeberg Barros - INTA, Universidad de Chile.

8.2 Grupo revisor

Dr. Ignacio Pineda Viviani	Médico Cirujano Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Sra. Patricia Kraemer Gómez	Documentalista Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Mat. Pamela Burdiles Fraile	Asesora Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Dr. Dino Sepúlveda Viveros	Médico Cirujano Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Dra. Elisa Llach Fernández	Médico Cirujano Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados División de Gestión de Redes Asistenciales Ministerio de Salud
Dra. Dolores Tohá Torm	Médico Cirujano Jefa Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud

8.3. Declaración de Conflictos de Interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la presente guía.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:8.
2. Holme E, Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione). *J Inherit Metab Dis.* 1998 Aug;21(5):507-17.
3. Schwetz BA. From the Food and Drug Administration. *JAMA.* 2002 Mar 6;287(9):1103.
4. Marhenke S, Lamlé J, Buitrago-Molina LE, Cañón JMF, Geffers R, Finegold M, et al. Activation of nuclear factor E2-related factor 2 in hereditary tyrosinemia type 1 and its role in survival and tumor development. *Hepatology Baltim Md.* 2008 Aug;48(2):487-96.
5. Santra S, Preece MA, Hulton S-A, McKiernan PJ. Renal tubular function in children with tyrosinaemia type I treated with nitisinone. *J Inherit Metab Dis.* 2008 Jun;31(3):399-402.
6. Santra S, Baumann U. Experience of nitisinone for the pharmacological treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 May;9(7):1229-36.
7. Wilson CJ, Van Wyk KG, Leonard JV, Clayton PT. Phenylalanine supplementation improves the phenylalanine profile in tyrosinaemia. *J Inherit Metab Dis.* 2000 Nov;23(7):677-83.
8. Ministerio de Salud, Departamento de nutrición y ciclo vital, División de prevención y control de enfermedades,. Guía de alimentación del niño(a) menor de 2 años hasta la adolescencia. 2005.
9. Nutrition support protocol 3. Tyrosinemia Types Ia and Ib. s. 2001.