

CASO CLINICO

FALLA HEPÁTICA AGUDA DE PROBABLE ETIOLOGÍA METABÓLICA: TIROSINEMIA TIPO I: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

ACUTE LIVER FAILURE OF PROBABLE METABOLIC ETIOLOGY: TYROSINEMIA TYPE I: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW.

Natali González Rozo¹, Héctor Francisco Flórez Santaella², Edna Daniela Ortiz Díaz³, Lina María Ortega Colimba⁴, Juan Manuel Moreno Rojas⁵

Recibido: 15 de marzo de 2024.

Aprobado: 15 de mayo de 2024

RESUMEN

Introducción: La falla hepática aguda es una enfermedad multisistémica infrecuente, pero potencialmente fatal, que se presenta en un niño previamente sano con rápida progresión a la disfunción hepática y falla severa de la síntesis. Las principales causas se pueden agrupar así: infecciosas, metabólicas (tirosinemia, galactosemia), fármacos, vasculares, hepatitis autoinmune, neoplasias e indeterminada. La tirosinemia tipo I (THI) es una enfermedad autosómica recesiva causada por la deficiencia de la enzima fumarilacetoacetato hidrolasa. La THI es una enfermedad rara, se calcula una frecuencia no mayor de 1 caso cada 100.000 recién nacidos vivos en la población mundial. **Caso:** paciente femenina de 5 años al ingreso con datos clínicos de falla hepática aguda de probable etiología metabólica por reporte de paraclínicos y anatomía patológica se sospechó de una Tirosinemia tipo I. **Conclusiones:** El tratamiento consiste en la administración de nitisinona y de forma simultánea se debe instaurar una dieta restringida en proteínas. El pronóstico está determinado por el riesgo de carcinoma hepatocelular que aumenta con el retraso del inicio del tratamiento.

¹ Gastroenteróloga pediatra Hospital Universitario Erasmo Meoz. <https://orcid.org/0000-0002-6192-136X>. natypedgastr@gmail.com.

² Médico Patólogo, Hospital Universitario Erasmo Meoz. <https://orcid.org/0009-0002-4136-4444>.

³ Médico en formación, Universidad de Pamplona. <https://orcid.org/0009-0006-5483-0511>.

⁴ Médico en formación, Universidad de Pamplona. <https://orcid.org/0009-0000-6261-6255>.

⁵ Médico en formación, Universidad de Pamplona. <https://orcid.org/0009-0000-9834-1935>.

Cómo citar este artículo: González-Rozo Natali , Flórez-Santaella Héctor, Ortiz-Díaz Edna , Ortega-Colimba Lina , Moreno-Rojas Juan, Falla hepática aguda de probable etiología metabólica: tirosinemia tipo i: reporte de caso y revisión de la literatura, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(3): 13-30, Sept 2024, ISSN 2981-5800.



PALABRAS CLAVES: falla hepática aguda, tirosinemia, trasplante hepático.

SUMMARY

Introduction: Acute liver failure is an uncommon but potentially fatal multisystemic disease presenting in a previously healthy child with rapid progression to liver dysfunction and severe synthesis failure. The main causes can be grouped as follows: infectious, metabolic (tyrosinemia, galactosemia), drugs, vascular, autoimmune hepatitis, neoplasms and undetermined. Tyrosinemia type I (THI) is an autosomal recessive disease caused by deficiency of the enzyme fumarylacetoacetate hydrolase. THI is a rare disease, with an estimated frequency of no more than one case per 100,000 live newborns in the world population. **Case:** 5-year-old female patient on admission with clinical data of acute liver failure of probable metabolic etiology by paraclinical report and pathological anatomy was suspected Tyrosinemia type I. **Conclusions:** Treatment consists in the administration of nitisinone, and a protein-restricted diet should be established at the same time. The prognosis is determined by the risk of hepatocellular carcinoma that increases with the delay of treatment initiation.

KEY WORDS: acute liver failure, tyrosinemia, liver transplantation.

INTRODUCCIÓN

La falla hepática aguda (FHA) es una enfermedad multisistémica infrecuente, pero potencialmente fatal, que se presenta en un niño previamente sano con rápida progresión a la disfunción hepática y falla severa de la síntesis. Se proponen los siguientes criterios para su definición: sin datos de hepatopatía crónica conocida, evidencia bioquímica de compromiso hepático y coagulopatía que no corrige con la

administración de vitamina K con un INR >1,5 con datos de encefalopatía u INR >2,0 sin evidencia de encefalopatía(1). La etiología de la FHA está en relación con la edad, ubicación geográfica y desarrollo socioeconómico. Las principales causas se pueden agrupar así: infecciosas (herpes virus y citomegalovirus) metabólicas (tirosinemia, galactosemia, y enfermedad de Wilson) toxicidad por fármacos (principalmente acetaminofén), vasculares, hepatitis

Cómo citar este artículo: González-Rozo Natali , Flórez-Santaella Héctor, Ortiz-Díaz Edna , Ortega-Colimba Lina , Moreno-Rojas Juan, Falla hepática aguda de probable etiología metabólica: tirosinemia tipo i: reporte de caso y revisión de la literatura, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(3): 13-30, Sept 2024, ISSN 2981-5800.



autoinmune, neoplasias, e indeterminada que oscila entre el 18-50%, dependiendo del centro y el acceso a la realización de los estudios etiológicos (2).

La tirosina es un aminoácido no esencial que procede de dos fuentes, la dieta y la hidroxilación de la fenilalanina. Además de formar parte de las proteínas, es precursor de DOPA, la tiroxina y la melanina. Las modificaciones postraduccionales de los residuos de tirosina en las proteínas por fosforilación y sulfatación desempeñan papeles importantes en la transducción de señales y la modulación de la interacción entre proteínas. La tirosina es a la vez glucogénica y cetogénica, ya que su catabolismo, se produce predominantemente en el citosol hepático, por ende, conlleva a la formación de fumarato y acetoacetato.

El primer paso del catabolismo de la tirosina es la conversión en 4-hidroxfenilpiruvato por la tirosina aminotransferasa citosólica. La transaminación de la tirosina también puede llevarse a cabo en el hígado y en otros tejidos por la aspartato aminotransferasa mitocondrial, pero esta enzima sólo desempeña un papel menor en condiciones normales. Los penúltimos intermediarios del catabolismo de la tirosina, el maleilacetoacetato y el fumarilacetoacetato, se reducen a

succinilacetoacetato, seguido de descarboxilación a succinilacetona. Este último es el inhibidor más potente conocido de la enzima biosintética del hemo, la deshidratasa del ácido 5-aminolevulínico (porfobilinógeno sintasa) (3).

Se conocen cinco trastornos hereditarios del metabolismo de la tirosina. La tirosinemia hereditaria de tipo I se caracteriza por enfermedad hepática progresiva y disfunción tubular renal con raquitismo. La tirosinemia hereditaria de tipo II (síndrome de Richner-Hanhart) cursa con queratitis y lesiones ampollas en palmas y plantas, así como con complicaciones neurológicas. La tirosinemia de tipo III puede ser asintomática o asociarse a retraso mental. Otros errores congénitos del metabolismo de la tirosina incluyen el albinismo oculocutáneo causado por una deficiencia de tirosinasa específica de melanocitos, que convierte la tirosina en DOPA-quinona; deficiencia de tirosina hidroxilasa, la primera enzima en la síntesis de dopamina a partir de tirosina; y deficiencia de L-aminoácido descarboxilasa aromática, que también afecta al metabolismo del triptófano. Estos dos últimos trastornos son asintomáticos o cursan con retraso del crecimiento y acidosis metabólica en la infancia(4).

Cómo citar este artículo: González-Rozo Natali , Flórez-Santaella Héctor, Ortiz-Díaz Edna , Ortega-Colimba Lina , Moreno-Rojas Juan, Falla hepática aguda de probable etiología metabólica: tirosinemia tipo i: reporte de caso y revisión de la literatura, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(3): 13-30, Sept 2024, ISSN 2981-5800.



La tirosinemia tipo I (THI) es una enfermedad autosómica recesiva causada por la deficiencia de la enzima fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH), que se expresa principalmente en el hígado y el riñón. Los compuestos inmediatamente anteriores a la reacción de FAH, maleilacetoacetato (MAA) y fumarilacetoacetato (FAA), y sus derivados, succinilacetona (SA) y succinilacetoacetato (SAA) se acumulan y tienen importantes efectos patogénicos. Los efectos de la FAA y el SAA se producen únicamente en las células de los órganos en los que se producen; estos compuestos no se encuentran en los fluidos corporales de los pacientes. En cambio, sus derivados, el SA y el SAA son fácilmente detectables en plasma y orina. La FAA, la MAA y la SA alteran el metabolismo de los sulfhidrilos formando aductos de glutatión, lo que hace que las células sean susceptibles a los daños causados por los radicales libres (5). También se postula que la alteración del metabolismo de los sulfhidrilos causa una deficiencia secundaria de otras dos enzimas hepáticas, la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa y la metionina adenosiltransferasa, lo que provoca hipertirosinemia e hipermetioninemia. La SA es un potente inhibidor de la enzima 5-aminolevulínica (5-ALA) deshidratasa (6).

El 5-ALA, un compuesto neurotóxico, se acumula y se excreta a niveles elevados en pacientes con tirosinemia tipo I y se cree que causa las crisis neurológicas agudas que se observan durante la descompensación. También se sabe que la SA altera la función tubular renal, la síntesis del hemo y la función inmunitaria(7).

La THI es una enfermedad rara, se calcula una frecuencia no mayor de 1 caso cada 100.000 recién nacidos vivos en la población mundial siendo más elevada en algunas regiones, especialmente en Quebec, Canadá donde la incidencia de la enfermedad es de 1 cada 1.800 recién nacidos y una de cada 25 personas son portadoras de la mutación IVS12+5G>A (8).

Las manifestaciones clínicas de la tirosinemia tipo I son muy variables, y puede presentarse en cualquier momento de la vida que incluye desde el período neonatal hasta la edad adulta. Existe heterogeneidad en la presentación clínica descrita incluso entre miembros de la misma familia. Desde el punto de vista clínico, la tirosinemia de tipo I puede clasificarse en función de la edad de aparición de los síntomas, que se correlaciona ampliamente con la gravedad de la enfermedad: una forma aguda que se manifiesta antes de los 6 meses de edad (pero rara vez en las 2 primeras semanas de vida) con falla hepática

Cómo citar este artículo: González-Rozo Natali , Flórez-Santaella Héctor, Ortiz-Díaz Edna , Ortega-Colimba Lina , Moreno-Rojas Juan, Falla hepática aguda de probable etiología metabólica: tirosinemia tipo I: reporte de caso y revisión de la literatura, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(3): 13-30, Sept 2024, ISSN 2981-5800.



aguda; una forma subaguda que se presenta entre los seis meses y un año de edad con enfermedad hepática, retraso del crecimiento, coagulopatía, hepatoesplenomegalia, raquitismo e hipotonía; y una forma más crónica que se presenta después del primer año con hepatopatía crónica, enfermedad renal, raquitismo, cardiomiopatía y/o un síndrome similar a la porfiria (9).

El hígado es el principal órgano afectado en la tirosinemia de tipo I, y su afectación es una causa importante de morbilidad y mortalidad. La enfermedad hepática puede manifestarse como falla hepática aguda, cirrosis o carcinoma hepatocelular que pueden presentarse en el mismo paciente. Las formas más graves de tirosinemia tipo I se presentan en las primeras semanas de vida con vómitos, diarrea, diátesis hemorrágica, hepatomegalia, ictericia, hipoglucemia, edemas y ascitis. Es característico el compromiso marcado de la síntesis hepática en especial la coagulación en comparación con otras pruebas de función hepática. La sepsis es frecuente y puede haber un raquitismo hipofosfatémico secundario a una disfunción tubular renal. La enfermedad hepática crónica que conduce a cirrosis se produce en la mayoría de los pacientes con tirosinemia de tipo I, tanto como complicación tardía en los

supervivientes de la enfermedad de aparición temprana como característica de presentación de las formas de aparición tardía. La cirrosis suele ser de tipo mixto micro y macronodular con un grado variable de esteatosis (10,11).

En la mayoría de los pacientes se detecta un grado variable de disfunción renal en el momento de la presentación, desde disfunción tubular leve hasta insuficiencia renal. Las alteraciones renales se caracterizan por acidosis metabólica, fosfatasa alcalina elevada, hipofosfatemia, hipocalcemia, en la orina se encuentra glucosuria, fosfaturia, bicarbonaturia, hipercalcemia, uricosuria, baja producción de amoníaco y descenso del pH urinario por debajo de 6, con orina de baja densidad por pérdida de la capacidad de concentración. La enfermedad tubular proximal es muy frecuente y puede deteriorarse durante las crisis hepáticas. El raquitismo hipofosfatémico es la manifestación más común de la tubulopatía proximal, pero también pueden presentarse aminoaciduria, acidosis tubular renal y glucosuria.

Las crisis neurológicas agudas pueden producirse a cualquier edad. Por lo general, las crisis siguen a una infección menor asociada a anorexia y vómitos, y se producen en dos fases: un periodo activo que dura de 1 a 7

Cómo citar este artículo: González-Rozo Natali, Flórez-Santaella Héctor, Ortiz-Díaz Edna, Ortega-Colimba Lina, Moreno-Rojas Juan, Falla hepática aguda de probable etiología metabólica: tirosinemia tipo I: reporte de caso y revisión de la literatura, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(3): 13-30, Sept 2024, ISSN 2981-5800.



días caracterizado por parestesias dolorosas y signos autonómicos que pueden evolucionar a parálisis, seguido de una fase de recuperación de varios días a meses. Las complicaciones incluyen convulsiones, hiperextensión extrema, automutilación, parálisis respiratoria y muerte (12).

Otras manifestaciones clínicas como la cardiomiopatía es un hallazgo incidental ocasional, pero puede ser clínicamente significativa en este grupo de pacientes así mismo podemos identificar hiperinsulinismo clínicamente significativo asociado a la hipertrofia de las células pancreáticas (13).

El diagnóstico se basa en la identificación de niveles elevados de succinilacetona (SA) en muestras de sangre seca, plasma u orina que son metabolitos patognomónico de la enfermedad. Otras alteraciones metabólicas que sugieren el diagnóstico incluye niveles aumentados en la orina de tirosina, metionina y fenilalanina y de los ácidos 4-hidroxifenil derivados), tiempo de protrombina prolongado, transaminasas y alfa-fetoproteína elevadas. También podemos encontrar anemia normocítica, leucocitosis y trombocitosis (14).

Los estudios por imágenes (ecografía, tomografía o resonancia) muestran

cambios sugestivos de presencia hepatitis crónica que progresivamente en una cirrosis y cuando la evolución es más prolongada en un carcinoma hepatocelular.

En los estudios de anatomía patológica a nivel del hígado se ha descrito como hallazgos la presencia de fibrosis lobular, proliferación ductal, colestasis, puentes necróticos que forman nódulos, presencia de infiltrado mixto, esteatosis y cirrosis micro o macronodular (15).

Las pruebas de tamiz metabólico neonatal incluyen la medición de SA como marcador altamente sensible y específico, pero también puede realizarse con muestra de vellosidades coriales si la mutación ha sido previamente identificada en la familia.

La tirosinemia tipo I se hereda como un rasgo autosómico recesivo. La FAH se ha localizado en 15q23-q25 y se han descrito casi 100 mutaciones [21]. La mutación más común, c.1062+5G>A, se encuentra en alrededor del 25% de los alelos en todo el mundo y es la mutación predominante en la población francocanadiense, en la que representa >90% de los alelos. Otra mutación, c.554-1G>T, se encuentra en alrededor del 60% de los alelos en pacientes de la zona mediterránea. Otras mutaciones de la FAH son

Cómo citar este artículo: González-Rozo Natali , Flórez-Santaella Héctor, Ortiz-Díaz Edna , Ortega-Colimba Lina , Moreno-Rojas Juan, Falla hepática aguda de probable etiología metabólica: tirosinemia tipo i: reporte de caso y revisión de la literatura, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(3): 13-30, Sept 2024, ISSN 2981-5800.



frecuentes en determinados grupos étnicos: W262X en finlandeses, D233V en turcos y Q64H en pakistaníes. No existe una correlación genotipo-fenotipo clara; la corrección espontánea de la mutación dentro de los nódulos regenerativos puede influir en el fenotipo clínico (15,16).

El tratamiento se basa en la administración de ζ , también conocida como NTBC (2-nitro-4-(trifluorometil benzoil ciclohexano-1,3-diona), en combinación con una dieta restringida en tirosina y fenilalanina.

El mecanismo de la NTBC consiste en bloquear la degradación de la tirosina en una fase temprana para evitar la producción de metabolitos tóxicos posteriores como FAA, MAA y SA; los niveles de tirosina, 4-hidroxifenilpiruvato y 4-hidroxifenilpiruvato aumentan de forma concomitante. La NTBC actúa a las pocas horas de su inicio y tiene una semivida larga de unas 54 horas. En los pacientes que presentan una falla hepática aguda, se produce una mejoría clínica rápida en más del 90% reflejado en mejoría del tiempo de protrombina a los pocos días de iniciar el tratamiento. Otros parámetros bioquímicos de la función hepática pueden tardar más en normalizarse: las concentraciones de α -fetoproteína deben mostrar un descenso logarítmico, pero pueden no normalizarse hasta varios meses

después del inicio del tratamiento. La NTBC se recomienda de forma inicial en una dosis de entre 1-2 mg/kg de peso corporal al día. El ajuste individual de la dosis se basa posteriormente en la respuesta bioquímica y el objetivo es mantener una concentración plasmática de nitisinona de $>50 \mu\text{mol/l}$ o una concentración en sangre total de 20-40 $\mu\text{mol/l}$ (17,18).

La restricción dietética de fenilalanina y tirosina es necesaria para prevenir los efectos adversos conocidos de la hipertirosinemia. La meta terapéutica es mantener los niveles de tirosina entre 200 y 400 $\mu\text{mol/l}$ con un nivel de fenilalanina de $>30 \mu\text{mol/l}$ utilizando una combinación de dieta restringida en proteínas y mezclas de aminoácidos libres de fenilalanina y tirosina (19).

Cabe señalar que hasta en el 10 % de los pacientes que debutan con falla hepática aguda no responden a la administración de NTBC y el tratamiento definitivo es un trasplante hepático. Se han descrito efectos secundarios como trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, dolor ocular, conjuntivitis, fotofobia, opacidades corneales, queratitis, prurito y dermatitis exfoliativa

El seguimiento de los pacientes en tratamiento con nitisinona debe realizarse de forma periódica con

Cómo citar este artículo: González-Rozo Natali , Flórez-Santaella Héctor, Ortiz-Díaz Edna , Ortega-Colimba Lina , Moreno-Rojas Juan, Falla hepática aguda de probable etiología metabólica: tirosinemia tipo i: reporte de caso y revisión de la literatura, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(3): 13-30, Sept 2024, ISSN 2981-5800.



pruebas de función hepáticas completas, niveles de NTBC, perfil de aminoácidos, pruebas de funcionar renal, niveles de SA en orina, niveles α -fetoproteína cada 3 meses, en combinación con imágenes hepáticas por ecografía cada 6 meses.

El trasplante hepático se limita a pacientes con falla hepática aguda que no responden al tratamiento con nitisinona y a pacientes con sospecha o confirmación de carcinoma hepatocelular (20,21).

CASO

Paciente femenina de 5 años, sin antecedentes patológicos, que consulta por cuadro clínico de cinco días de evolución caracterizado por dolor abdominal intenso tipo cólico difuso, astenia, adinamia, postración y somnolencia. Al examen físico se observó en regulares condiciones generales, palidez generalizada, somnolencia con dolor abdominal 10/10 según la Escala Visual Analógica (EVA) en todos los cuadrantes, defensa abdominal presente y presencia de edema palpebral y en miembros inferiores. Signos vitales: TA: 105/66 mmHg, FC :105 lpm, IMC: 16,98 Kg/m². Al ingreso se sospechó de apendicitis por escala de Samuel de 8 puntos, se realizó laparoscopia exploratoria con hallazgos: asas delgadas dilatadas con segmentos con inflamación de

pared intestinal, hígado amarillento con aspecto inflamatorio y nodular (figura 1), líquido peritoneal turbio en fondo de saco, apéndice subhepática con aspecto edematoso, se realizó apendicectomía y toma de biopsia hepática en cuña, procedimiento sin complicaciones. Reporte de paraclínicos de ingreso: hemograma: anemia leve normocítica hipocrómica, proteína C reactiva: normal, gases arteriales: acidosis metabólica severa, pruebas de función hepática con hipertransaminasemia, hipoalbuminemia, colestasis, coagulopatía e hipofibrinogenemia. Valorada por gastroenterología pediátrica quien solicita paraclínicos de extensión que incluye perfil infeccioso, metabólico y autoinmune.

Reporte de paraclínicos: Infeccioso: Herpes I y II, Citomegalovirus, toxoplasma, (IgM- IgG): negativos, VDRL: no reactivo, HIV : negativo, IgM dengue, Hepatitis A, Lepstospira: negativo, AgS HB: negativo, AntiC VHC: negativo, Gota gruesa: negativo.

Autoinmune: ANAS- ANCAS: negativos, Anticuerpos antimúsculo liso: negativos, antisoluble :negativo.

Imágenes: Doppler portal: normal. Ecografía vías urinarias: normal. Tac abdomen: hígado disminuido de densidad sin lesiones ocupantes de espacio. TAC de cráneo simple con visualización de lesiones hiperdensas

Cómo citar este artículo: González-Rozo Natali , Flórez-Santaella Héctor, Ortiz-Díaz Edna , Ortega-Colimba Lina , Moreno-Rojas Juan, Falla hepática aguda de probable etiología metabólica: tirosinemia tipo i: reporte de caso y revisión de la literatura, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(3): 13-30, Sept 2024, ISSN 2981-5800.



parietales bilaterales de 12 mm sugestivas de hemorragia.

Pruebas de función hepática: Albúmina: 3.01g/dl, fosfatasa alcalina: 1380 U/L, PT: no coagula hasta 360 segundos, PTT: 79 Seg, fibrinógeno: 55 mg/dl, AST: 994U/L ALT: 875 U/L , BT: 8,1 mg/d, BD: 3.38mg/dl, BD: 4.79 mg/dl, GGT: 35 U/L.

Durante su evolución se inició oxígeno suplementario por cánula nasal a 3 litros por minuto, administración de vitamina K cada 12 horas, laxante osmótico (lactulosa) a 1mg/kg/dosis cada 8 horas, soporte vasoactivo con infusión de adrenalina, norepinefrina, vasopresina, cobertura antibiótica con meropenem. Presenta choque refractario a catecolaminas por lo que se administró vasopresina. Se cumplió plasma fresco y crioprecipitados por sangrado activo por presencia de epistaxis, hematemesis, hematuria y melenas. Al tercer día de estancia hospitalaria requirió soporte de ventilación mecánica por falla ventilatoria al cuarto día de su estancia hospitalaria se trasladó a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), se realizó panel filmaray respiratorio con detección de Parainfluenza, se mantuvo soporte vasoactivo y se adicono milrrinone. Se agrego cobertura antibiótica con Linezolid, se planteó realización de plasmaféresis por coagulopatía y sangrado activo, pero no se realizó por

inestabilidad hemodinámica, durante su estancia fue valorada de forma multidisciplinaria con gastroenterología pediátrica, infectología pediátrica, nefrología pediátrica, neurocirugía, cirugía pediátrica y genética. A las 48 horas post ingreso a UCIP presento deterioro neurológico con Glasgow de 3/15, ausencia de reflejos de tallo y osteotendinosos, al séptimo día de su estancia en UCIP fallece. Posteriormente se obtiene reporte de anatomía patológica, niveles de amonio, ceruloplasmina, ácidos orgánicos de cadena corta y media en orina y aminoácidos séricos.

Perfil Metabólico: amonio: 463 umol, ferritina: 1000 ng/ml. Ceruloplasmina: 17 mg/dl. Ácidos orgánicos de cadena corta y media: elevada excreción de Ácido 4- Hidroxi- fenil- láctico, Ácido-4-Hidroxi-fenil pirúvico, ácido 3- fenil- láctico, N- acetil- tirosina. Aminoácido en sangre: Tirosina 389 umol/L. Metionina 113 umol/L.

Anatomía patológica de biopsia hepática: se observa espacio porta con unión de infiltrados con segundo espacio porta a la derecha e izquierda, delimitando tres nódulos de hepatocitos del infiltrado de fibrosis e inflamatorio, arriba, a la derecha y a la izquierda, con hepatocitos con esteatosis (figura 2), se observa espacio porta con vénula y conductillo con fibrosis, linfocitos, plasmocitos y

Cómo citar este artículo: González-Rozo Natali , Flórez-Santaella Héctor, Ortiz-Diaz Edna , Ortega-Colimba Lina , Moreno-Rojas Juan, Falla hepática aguda de probable etiología metabólica: tirosinemia tipo i: reporte de caso y revisión de la literatura, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(3): 13-30, Sept 2024, ISSN 2981-5800.



hepatocitos con daño y macrovesículas de grasa (figura 3) .A la coloración tricromico se observa gran fibrosis en el espacio porta, la arteria la vena y los conductillos (figura 4). En la coloración PAS se identifica 1 espacio porta, vena central, se observa fibrosis, necrosis en hepatocitos de zona 1 y 3 con esteatosis (figura 5). En la coloración retículo se observó : fibras de colágeno de color oro existe fibrosis en el espacio porta delimitando lóbulos de hepatocitos (figura 6). En la Coloración hematoxilina eosina: hepatocitos con micro y macrovacuola, cambios necróticos como picnosis, cariolisis e infiltrado inflamatorio derecho severo (figura 7).



Figura 1. Hígado macroscópico

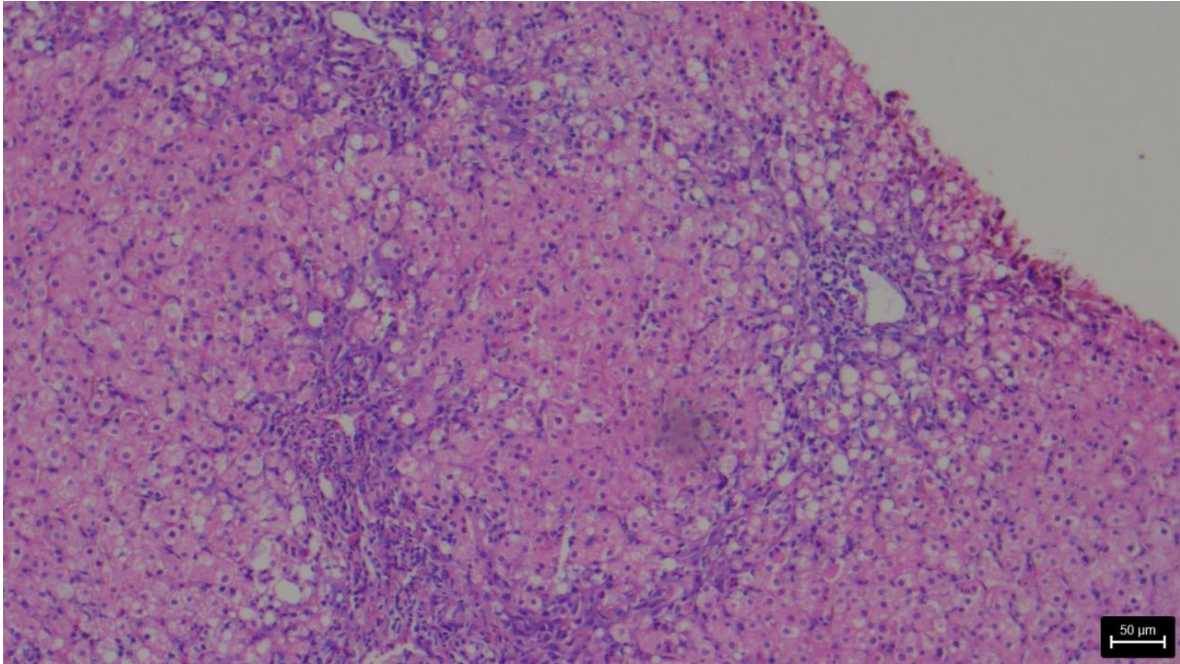


Figura 2. Infiltrado inflamatorio y fibrosis.

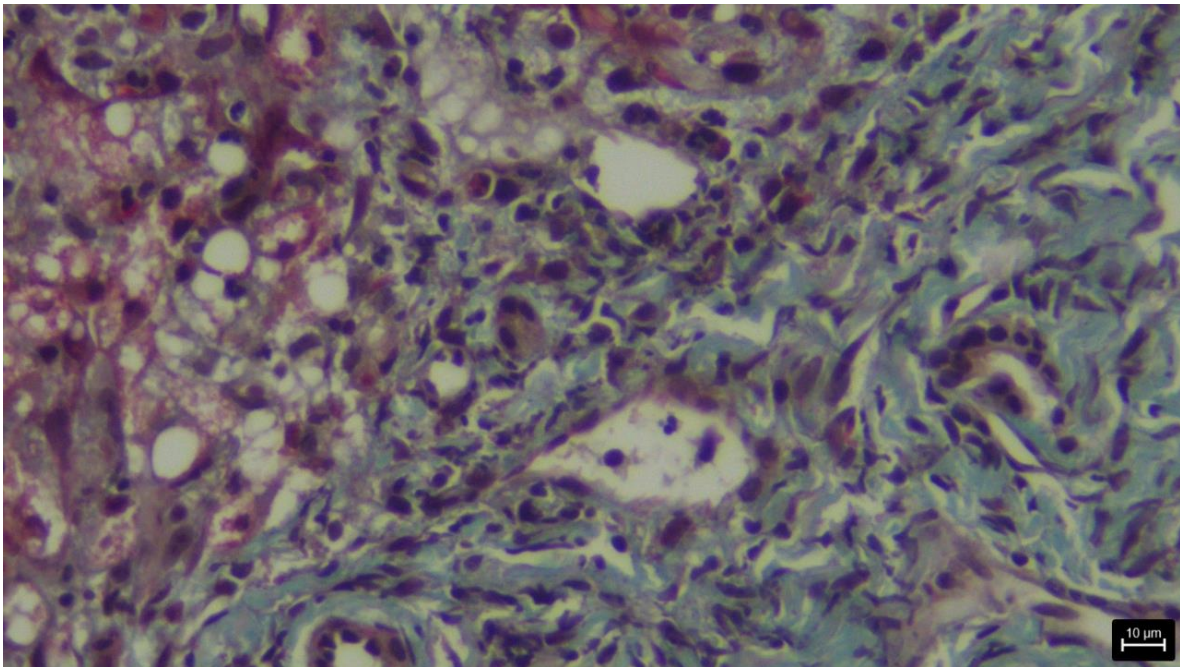


Figura 3: espacio porta con vénula y conductillo con fibrosis

Cómo citar este artículo: González-Rozo Natali , Flórez-Santaella Héctor, Ortiz-Díaz Edna , Ortega-Colimba Lina , Moreno-Rojas Juan, Falla hepática aguda de probable etiología metabólica: tirosinemia tipo i: reporte de caso y revisión de la literatura, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(3): 13-30, Sept 2024, ISSN 2981-5800.

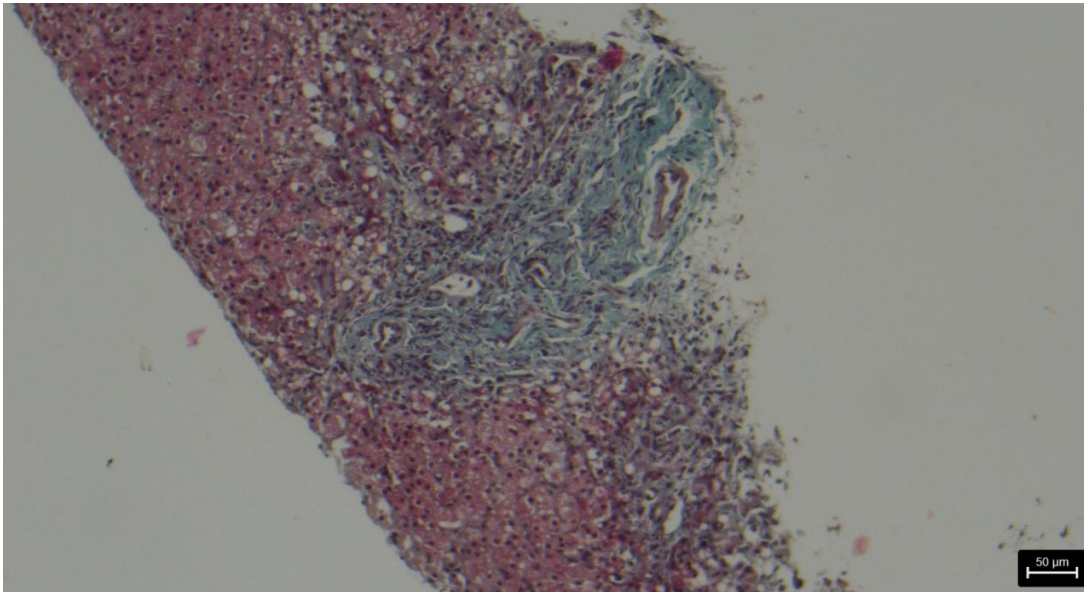


Figura 4: Coloración tricrómico: lo azul es tejido conectivo representa la fibrosis y lo rojo son los hepatocitos.

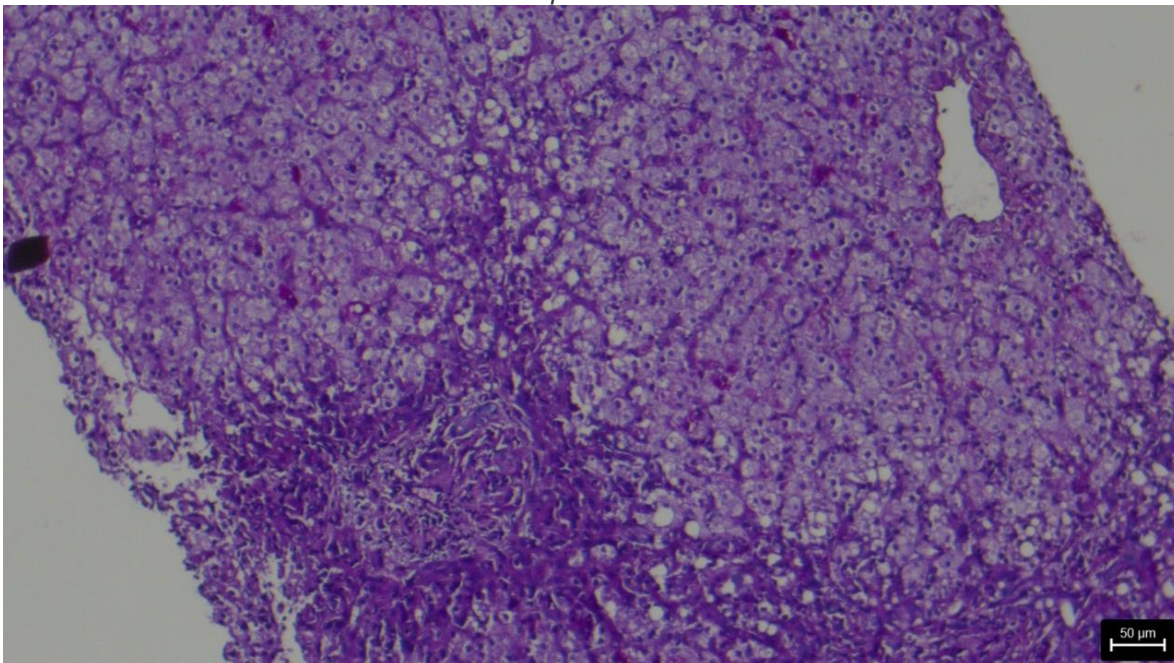


Figura 5 : Coloración PAS .

Cómo citar este artículo: González-Rozo Natali , Flórez-Santaella Héctor, Ortiz-Díaz Edna , Ortega-Colimba Lina , Moreno-Rojas Juan, Falla hepática aguda de probable etiología metabólica: tirosinemia tipo i: reporte de caso y revisión de la literatura, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(3): 13-30, Sept 2024, ISSN 2981-5800.

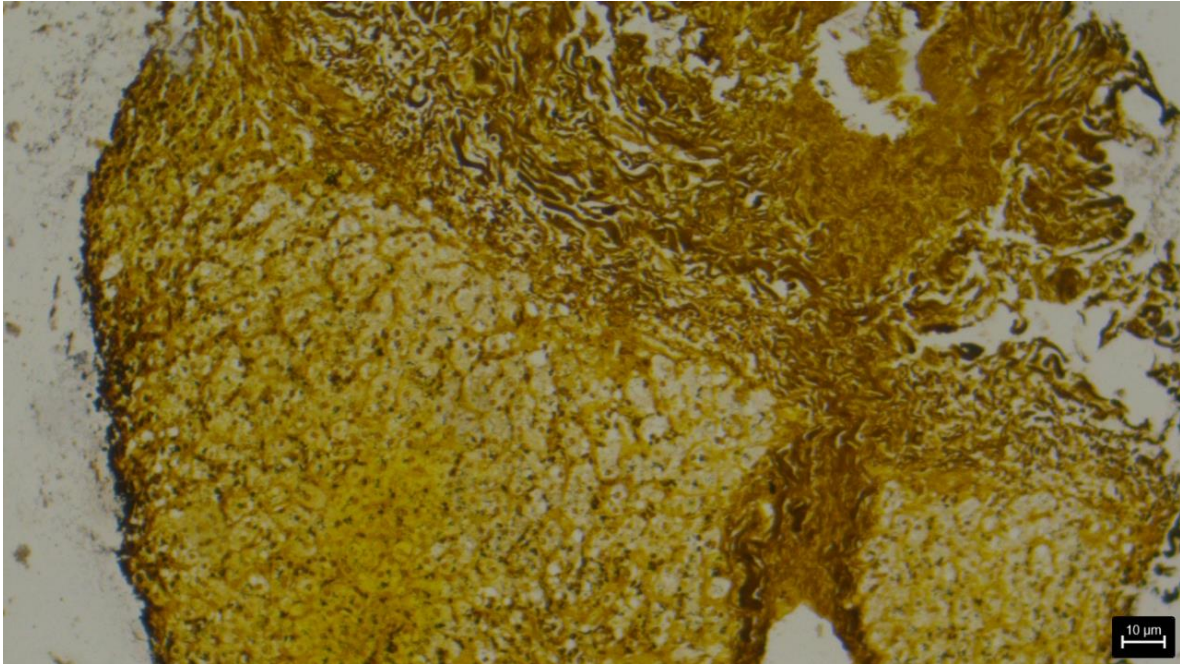


Figura 6. Coloracion RET.

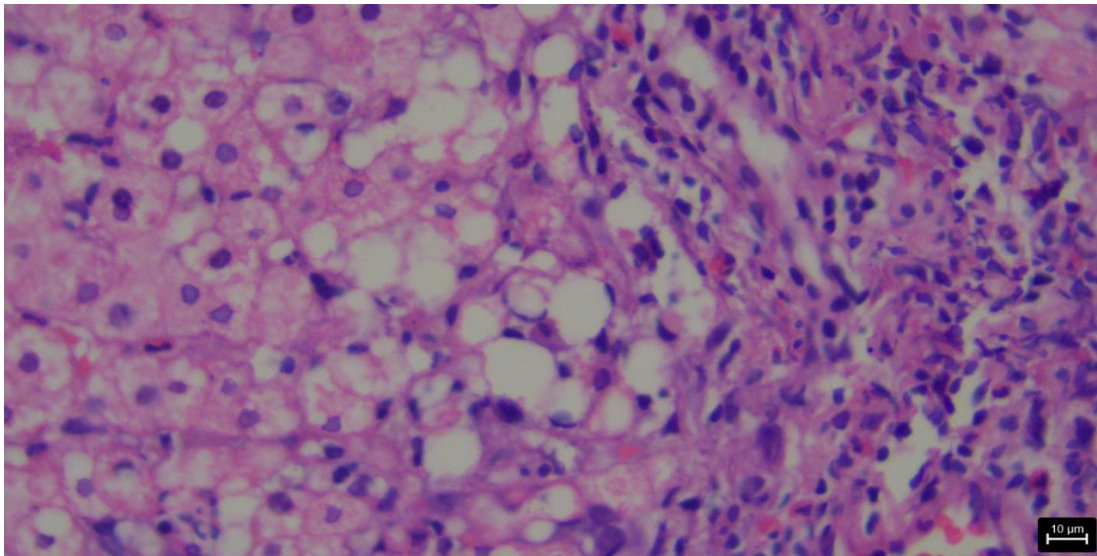


Figura 7: Coloración hematoxilina eosina: hepatocitos con micro y macro vacuola, cambios necróticos como picnosis, cariólisis e infiltrado inflamatorio derecho severo.

Cómo citar este artículo: González-Rozo Natali , Flórez-Santaella Héctor, Ortiz-Díaz Edna , Ortega-Colimba Lina , Moreno-Rojas Juan, Falla hepática aguda de probable etiología metabólica: tirosinemia tipo i: reporte de caso y revisión de la literatura, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(3): 13-30, Sept 2024, ISSN 2981-5800.



DISCUSIÓN

La enfermedad hepática en la THI puede manifestarse como FHA, cirrosis o carcinoma hepatocelular; las tres condiciones pueden ocurrir en el mismo paciente. La FHA puede ser la manifestación inicial o puede ocurrir posteriormente. La sepsis es común y puede estar asociado a enfermedad ósea hipofosfatemia de inicio temprano secundario a disfunción tubular renal. La cirrosis suele ser de tipo mixto (micro y macronodular) con un grado variable de esteatosis (20).

En nuestro paciente planteamos la posibilidad de encontrarnos con una tirosinemia tipo 1 por la disfunción hepática con compromiso severo de la síntesis hepática en especial la coagulopatía, fosfatasa alcalina elevada, amonio elevado, elevada excreción de Ácido 4- Hidroxi- fenil- láctico, Ácido-4-Hidroxi-fenil pirúvico, ácido 3- fenil- láctico, N- acetil- tirosina, elevación plasmática de Tirosina y Metionina y los hallazgos histopatológicos de esteatohepatitis y fibrosis severa. Sin embargo, no se realizó estudios enzimáticos ni estudios genéticos para la confirmación del diagnóstico.

CONCLUSIÓN

El hígado es el órgano blanco con mayor afectación en THI, se describe en la fisiopatología que el fumarilacetoacetato (FAA) representa un compuesto citotóxico que desencadena apoptosis de los hepatocitos y de células epiteliales del túbulo renal y de forma directa participa en la carcinogénesis hepática. En anterior a lo expuesto si se identifica disfunción tubular renal en un paciente con compromiso hepatocelular debe descartarse una THI, sin embargo, también puede observarse otros diagnósticos diferenciales como la glucogenosis tipo I, la enfermedad de Wilson, la galactosemia y la intolerancia hereditaria de la fructosa. La tirosinemia es una enfermedad metabólica que puede debutar como falla hepática aguda y que representa una etiología tratable, su tratamiento se basa en la administración con nitisinona (NTBC) por vía oral en una dosis de 1-2 mg/kg al día que constituye una excelente alternativa terapéutica al trasplante hepático a corto y medio plazo asociado a una dieta restringida en proteínas. Se debe considerar el trasplante hepático (TH) en el paciente con FHA que no responden al tratamiento con nitisinona y a pacientes con sospecha o confirmación de carcinoma hepatocelular. El TH evitaría el desarrollo del carcinoma

Cómo citar este artículo: González-Rozo Natali , Flórez-Santaella Héctor, Ortiz-Díaz Edna , Ortega-Colimba Lina , Moreno-Rojas Juan, Falla hepática aguda de probable etiología metabólica: tirosinemia tipo i: reporte de caso y revisión de la literatura, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(3): 13-30, Sept 2024, ISSN 2981-5800.



hepatocelular, corrige las alteraciones metabólicas y normaliza la función hepática. Se debe ofrecer consejería genética a los padres del tipo de herencia de la enfermedad y del riesgo de poder tener más descendencia con esta enfermedad por su transmisión autosómica recesiva y enfatizar el riesgo de recurrencia del 25 % en próximas gestaciones (22–24).

BIBLIOGRAFÍA

1. Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: The first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr.* 2006 May;148(5):652-658.e2.
2. Squires JE, McKiernan P, Squires RH. Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis.* 2018 Nov;22(4):773–805.
3. Chakrapani A, Gissen P, McKiernan P. Disorders of Tyrosine Metabolism. In: *Inborn Metabolic Diseases.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 265–75.
4. Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: A Review. *Pediatric and Developmental Pathology.* 2001 May 10;4(3):212–21.
5. Jorquera R, Tanguay RM. The Mutagenicity of the Tyrosine Metabolite, Fumarylacetoacetate, Is Enhanced by Glutathione Depletion. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997 Mar;232(1):42–8.
6. Blikrud YT, Ellingsen A, Bjørås M. Fumarylacetoacetate inhibits the initial step of the base excision repair pathway: implication for the pathogenesis of tyrosinemia type I. *J Inher Metab Dis.* 2013 Sep 9;36(5):773–8.
7. Endo F, Sun M -S. Tyrosinaemia type I and apoptosis of hepatocytes and renal tubular cells. *J Inher Metab Dis.* 2002 May;25(3):227–34.
8. Grompe M, St.-Louis M, Demers SI, Al-Dhalimy M, Leclerc B, Tanguay RM. A Single Mutation of the Fumarylacetoacetate Hydrolase Gene in French Canadians with Hereditary Tyrosinemia Type I. *New England Journal of Medicine.* 1994 Aug 11;331(6):353–7.
9. van Spronsen FJ TYSGLJCPFVBRHH. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology.* 1994 Nov 20;1187–91.
10. Forget S, Patriquin HB, Dubois J, Lafortune M, Merouani A, Paradis K, et al. The kidney in children with tyrosinemia: sonographic, CT and biochemical findings. *Pediatr Radiol.* 1999 Jan 29;29(2):104–8.
11. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations.

Cómo citar este artículo: González-Rozo Natali , Flórez-Santaella Héctor, Ortiz-Díaz Edna , Ortega-Colimba Lina , Moreno-Rojas Juan, Falla hepática aguda de probable etiología metabólica: tirosinemia tipo i: reporte de caso y revisión de la literatura, *Revista Ciencias Básicas En Salud*, 2(3): 13-30, Sept 2024, ISSN 2981-5800.



Genetics in Medicine. 2017 Dec;19(12):1380–95.

12. Ibarra-González I, Ridaura-Sanz C, Fernández-Lainez C, Guillén-López S, Belmont-Martínez L, Vela-Amieva M. Hepatorenal Tyrosinemia in Mexico: A Call to Action. In 2017. p. 147–56.

13. Baumann U, Preece MA, Green A, Kelly DA, McKiernan PJ. Hyperinsulinism in tyrosinaemia type I. J Inherit Metab Dis. 2005 Apr 13;28(2):131–5.

14. Morrow G, Tanguay RM. Biochemical and Clinical Aspects of Hereditary Tyrosinemia Type 1. In 2017. p. 9–21.

15. Morrow G, Angileri F, Tanguay RM. Molecular Aspects of the FAH Mutations Involved in HT1 Disease. In 2017. p. 25–48.

16. Demers SI, Russo P, Lettre F, Tanguay RM. Frequent mutation reversion inversely correlates with clinical severity in a genetic liver disease, hereditary tyrosinemia. Hum Pathol. 2003 Dec;34(12):1313–20.

17. Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: The first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. J Pediatr. 2006 May;148(5):652-658.e2.

18. Squires JE, McKiernan P, Squires RH. Acute Liver Failure. Clin Liver Dis. 2018 Nov;22(4):773–805.

19. Chakrapani A, Gissen P, McKiernan P. Disorders of Tyrosine

Metabolism. In: Inborn Metabolic Diseases. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 265–75.

20. Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: A Review. Pediatric and Developmental Pathology. 2001 May 10;4(3):212–21.

21. Jorquera R, Tanguay RM. The Mutagenicity of the Tyrosine Metabolite, Fumarylacetoacetate, Is Enhanced by Glutathione Depletion. Biochem Biophys Res Commun. 1997 Mar;232(1):42–8.

22. Blikrud YT, Ellingsen A, Bjørås M. Fumarylacetoacetate inhibits the initial step of the base excision repair pathway: implication for the pathogenesis of tyrosinemia type I. J Inherit Metab Dis. 2013 Sep 9;36(5):773–8.

23. Endo F, Sun M -S. Tyrosinaemia type I and apoptosis of hepatocytes and renal tubular cells. J Inherit Metab Dis. 2002 May;25(3):227–34.

24. Grompe M, St.-Louis M, Demers SI, Al-Dhalimy M, Leclerc B, Tanguay RM. A Single Mutation of the Fumarylacetoacetate Hydrolase Gene in French Canadians with Hereditary Tyrosinemia Type I. New England Journal of Medicine. 1994 Aug 11;331(6):353–7.

25. van Spronsen FJ TYSG LJCPFVBRHH. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. Hepatology. 1994 Nov 20;1187–91.

Cómo citar este artículo: González-Rozo Natali , Flórez-Santaella Héctor, Ortiz-Díaz Edna , Ortega-Colimba Lina , Moreno-Rojas Juan, Falla hepática aguda de probable etiología metabólica: tirosinemia tipo i: reporte de caso y revisión de la literatura, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(3): 13-30, Sept 2024, ISSN 2981-5800.



26. Forget S, Patriquin HB, Dubois J, Lafortune M, Merouani A, Paradis K, et al. The kidney in children with tyrosinemia: sonographic, CT and biochemical findings. *Pediatr Radiol*. 1999 Jan 29;29(2):104–8.
27. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genetics in Medicine*. 2017 Dec;19(12):1380–95.
28. Ibarra-González I, Ridaura-Sanz C, Fernández-Lainez C, Guillén-López S, Belmont-Martínez L, Vela-Amieva M. Hepatorenal Tyrosinemia in Mexico: A Call to Action. In 2017. p. 147–56.
29. Baumann U, Preece MA, Green A, Kelly DA, McKiernan PJ. Hyperinsulinism in tyrosinaemia type I. *J Inherit Metab Dis*. 2005 Apr 13;28(2):131–5.
30. Morrow G, Tanguay RM. Biochemical and Clinical Aspects of Hereditary Tyrosinemia Type 1. In 2017. p. 9–21.
31. Morrow G, Angileri F, Tanguay RM. Molecular Aspects of the FAH Mutations Involved in HT1 Disease. In 2017. p. 25–48.
32. Demers SI, Russo P, Lettre F, Tanguay RM. Frequent mutation reversion inversely correlates with clinical severity in a genetic liver disease, hereditary tyrosinemia. *Hum Pathol*. 2003 Dec;34(12):1313–20.
33. de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard J V, McKiernan P, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Dec 11;8(1): eight.
34. Shah I, Shah F. Tyrosinemia type I: Case series with response to treatment to NTBC. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2016 May 25;35(3):229–31.
35. van Spronsen FJ, van Rijn M, Meyer U, Das AM. Dietary Considerations in Tyrosinemia Type I. In 2017. p. 197–204.
36. Liu Y, Luo Y, Xia L, Qiu BJ, Zhou T, Feng MX, et al. Living-donor liver transplantation for children with tyrosinemia type I. *J Dig Dis*. 2020 Mar 25;21(3):189–94.
37. Ascher Bartlett JM, Yanni G, Kwon Y, Emamaullee J. Pediatric acute liver failure: Reexamining key clinical features, current management, and research prospects. Vol. 28, *Liver Transplantation*. John Wiley and Sons Ltd; 2022. p. 1776–84.
38. Kawabata K, Kido J, Yoshida T, Matsumoto S, Nakamura K. A case report of two siblings with hypertyrosinemia type 1 presenting with hepatic disease with different onset time and severity. *Mol Genet Metab Rep*. 2022 Sep; 32:100892.
39. Geppert J, Stinton C, Freeman K, Fraser H, Clarke A, Johnson S, et al. Evaluation of pre-symptomatic nitisinone treatment on long-term outcomes in Tyrosinemia type 1

Cómo citar este artículo: González-Rozo Natali , Flórez-Santaella Héctor, Ortiz-Díaz Edna , Ortega-Colimba Lina , Moreno-Rojas Juan, Falla hepática aguda de probable etiología metabólica: tirosinemia tipo i: reporte de caso y revisión de la literatura, *Revista Ciencias Básicas En Salud*, 2(3): 13-30, Sept 2024, ISSN 2981-5800.



patients: a systematic review. Orphanet J Rare Dis. 2017 Dec 11;12(1):154.

40. Barone H, Bliksrud YT, Elgen IB, Szigetvari PD, Kleppe R, Ghorbani S, et al. Tyrosinemia Type 1 and symptoms of ADHD: Biochemical mechanisms and implications for treatment and prognosis. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2020 Mar 21;183(2):95–105.

Cómo citar este artículo: González-Rozo Natali , Flórez-Santaella Héctor, Ortiz-Díaz Edna , Ortega-Colimba Lina , Moreno-Rojas Juan, Falla hepática aguda de probable etiología metabólica: tirosinemia tipo i: reporte de caso y revisión de la literatura, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(3): 13-30, Sept 2024, ISSN 2981-5800.

