

Atassia acuta in tirosinemia tipo I. Nuovo aspetto di una rara malattia

Acute ataxia in tyrosinemia type I. A new aspect of a rare disease

A. B. BURLINA, A. BORDUGO, N. DUSSINI, A. TREVISAN*, A. CASALE**, F. ZACCHELLO

Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Padova

*Istituto di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Padova

**Divisione di Pediatria, Ospedale Civile di Badia Polesine, Rovigo

PAROLE CHIAVE. — Tirosinemia tipo I - Atassia - Terapia dietetica

KEY WORDS. — *Tyrosinemia type I - Ataxia - Dietary treatment*

Summary

The Authors report an unusual case of tyrosinemia type I, chronic form, in which the diagnosis was made only after an episode of acute ataxia. Strict dietary treatment improved the neurologic signs. At the moment there is no evidence of hepatoma.

The Authors stress the diagnostic differential elements underlying the importance of determination of succinylacetone by GC/MS analysis.

Introduzione

La tirosinemia tipo I è un difetto metabolico a trasmissione autosomica recessiva (McKusick 27670) ad elevata incidenza nei Paesi Scandinavi e nella regione del Quebec (Canada), dovuta all'assenza dell'enzima fumarilacetatoacetasi con conseguente aumento ematico dell'aminoacido tirosina ed accumulo di fumarilacetatoacetato e di succinilacetone, entrambi tossici a livello epatico e renale¹. Clinicamente il difetto si presenta o in età neonatale, in forma acuta, con grave insufficienza epatica, o in epoche successive, con cirrosi epatica, tubulopatia renale con grave rachitismo vitamina D-resistente e sintomatologia neurologica tipo porfiriemia acuta intermittente dovuta all'accumulo di succinilacetone e conseguente inibizione dell'enzima ALA deidratasi². Per le scarse segnalazioni di casi dovute non solo alla difficoltà di diagnosi³ ma anche alla mancata conoscenza della forma cronica riteniamo di interesse descrivere un paziente giunto alla nostra osservazione con un quadro clinico d'esordio di atassia, a cui si sono aggiunti in un secondo tempo alcuni segni clinici caratteristici della malattia.

Pervenuto in redazione il 20 maggio 1991.

Accettato il 22 agosto 1991.

Caso clinico

Sonny S., sesso maschile, nato a termine, da genitori sani non consanguinei, anamnesi familiare negativa, peso alla nascita 3,730 g; allattamento materno fino a due mesi, indi latte vaccino; divezzamento regolare. Sviluppo psicomotorio nella norma. Gode di buona salute fino all'età di 24 mesi quando il paziente improvvisamente presenta difficoltà di equilibrio, cammina a base allargata e lamenta mialgie agli arti inferiori. Tale sintomatologia era stata preceduta da un episodio infettivo con rash cutaneo di breve durata. Viene pertanto ricoverato in Reparto Pediatrico periferico dove accertamenti di laboratorio evidenziano un quadro di acidosi metabolica, anemia normocromica normocitica e lieve alterazione delle transaminasi. Ci viene trasferito per ulteriori accertamenti diagnostici.

All'ingresso il paziente è in discrete condizioni generali; altezza al 50° percentile; peso al 10° percentile. Si rilevano pallore, lieve epatomegalia, persistenza al quadro atassico (andatura su base allargata, steppante, più accentuata a destra, con piedi extrarotati), ipotonia ai muscoli degli arti inferiori. Routinari esami di laboratorio subito eseguiti evidenziano: a) anemia normocromica normocitica; il susseguente puntato midollare rileva note di diseritropoiesi ma assenza di cellule estrinseche o di accumulo; b) lieve alterazione delle transaminasi con elevati livelli di α -fetoproteina.

La valutazione radiologica comprendeva una TAC cerebrale che risultava negativa, come anche l'indagine EEG, ed una ecografia epatica con reperto di fegato moderatamente ingrandito con ecostruttura omogeneamente più riflettente. Nel sospetto di una patologia metabolica congenita veniva eseguito un aminoacidogramma plasmatico che risultava nella norma ad eccezione della tirosina (381 $\mu\text{mol/l}$, v.n. 22-156). La successiva analisi degli acidi organici urinari mediante la gas cromatografia/spettrometria di massa, secondo il metodo da noi descritto⁴, evidenziava la presenza di succinilacetone confermando il sospetto diagnostico di tirosinemia tipo I. Risultavano inoltre alterati l'ALA (104 mg/g creatinina v.n. < 4,5), le coproporfirine urinarie (828 mg/g creatinina v.n. < 100) e le Zn protoporfirine eritrocitarie (1090 $\mu\text{mol/dl}$ globuli rossi; v.n. < 80); i valori di ALA deidratasi eritrocitaria erano invece inferiori alla norma (3,8 mU/ml v.n. 25-70).

Il dosaggio enzimatico su fibroblasti, confermava la diagnosi: attività dell'enzima fumarilacetacetasi $0,65 \text{ nmoli/min} \times \text{mg}$ di proteina (controllo $4,81 \pm 1,2$).

Veniva rapidamente instaurata una dieta a basso contenuto di tirosina e fenilalanina, oltre a terapia con vitamine ed oligoelementi.

A 14 mesi dall'inizio del trattamento la sintomatologia acuta neurologica non è più comparsa, persiste però una lieve ipotrofia degli arti inferiori; non sono comparse alterazioni degenerative del parenchima epatico.

Discussione

La tirosinemia tipo I, forma cronica, per la progressiva insufficienza epatica e renale, per gli episodi acuti di porfiria e per le gravi conseguenze dell'iperproduzione di succinilacetone in ogni stato catabolico anche transitorio richiede una rapida identificazione. Questa non può basarsi solo sul riscontro di una epatopatia e di una ipertirosinemia poiché questo aminoacido può essere, soprattutto nella forma cronica, presente in concentrazioni normali ⁵.

Anche il riscontro di valori elevati di α -fetoproteina, tra l'altro segnalati anche nel sangue del cordone ombelicale di neonati che ancora non presentavano il reperto biochimico di ipertirosinemia, non è elemento sufficientemente diagnostico poiché rappresenta un indice aspecifico di rigenerazione parenchimale ². Solo il riscontro nelle urine di succinilacetone mediante indagini gascromatografica/mass-spettrometrica ⁶ ed il susseguente dosaggio su fibroblasti dell'attività enzimatica identificano la malattia.

Nel caso descritto l'episodio acuto di atassia, precedendo la sintomatologia epatica ha reso ancor più difficile l'inquadramento diagnostico.

Si deve a Michell ⁷ la prima analisi della incidenza della sintomatologia neurologica (in particolare convulsioni e ritardo mentale) nel decorso clinico della malattia in pazienti identificati mediante screening neonatale. Tra le ipotesi patogenetiche proposte dall'Autore ricordiamo: a) il riconoscimento precoce ed il susseguente inizio della terapia evitano un danno epatico fulminante e permettono lo svilupparsi di altre sintomatologie; b) una predisposizione genetica, dato che tutti i pazienti identificati erano di origine franco-canadese; c) un blocco della sintesi dell'eme attraverso l'inibizione dell'enzima ALA-deidratasi provocato dall'accumulo di succinilacetone con comparsa di una sintomatologia tipo porfiria acuta intermittente.

Recentemente Van Fassen ⁸ ha ipotizzato una possibile inibizione della sintesi del composto S-adenosilmetionina secondaria all'accumulo di fumarilacetacetato e di conseguenza una mancata formazione dei neurotrasmettitori dopa e serotonina.

Nel nostro paziente (Tab. I) è stata riscontrata correlazione tra livelli di succinilacetone e metabolismo porfirinico solo in fase acuta; pur persistendo elevati livelli di porfirine non si sono verificati altri episodi acuti dopo l'inizio della terapia.

Tab. I.

Effetto della terapia dietetica sui parametri biochimici.
Biochemical findings before and after dietary treatment.

	Ingresso	Terapia	
		6 mesi	14 mesi
AST (U/l)	78	44	63
ALT (U/l)	117	61	42
γ GT (U/l)	432	289	180
Alfa-fetoproteina (ng/dl)	3500	2154	1455
Emocromo			
Globuli rossi ($\times 10^6$)	3,37	3,25	3,2
Emoglobina	8,2	9,2	9,8
Globuli bianchi	9950	15000	9800
Piastrine	218000	167000	217000
ALA urinario (mg/g Cr) (v.n. < 4,5)	104	93	124
Coproporf. ur. (mg/g Cr) (v.n. < 100)	828	590	1062
Porfobil. ur. (mg/g Cr)	Ass.	Ass.	Ass.
ALA deidr. er. (mU/ml) (v.n. 25-70)	3,8	4,5	7,3
Zn protop. er (mcg/dl GI.R.) (v.n. < 80)	1090	500	300
Aminoacidi			
— Tirosina ($\mu\text{mol/l}$)	381	42	69
— Metionina ($\mu\text{mol/l}$)	23	22	24
Acidi organici			
— Succinilacetone ($\mu\text{g/mg}$ creat.)	84	30	15
Catecolamine urinarie			
— Acido omovanillico ($\mu\text{mol/dl}$)	148	24	18
— Acido vanilmandelico ($\mu\text{mol/dl}$)	42	8	4

Gli elevati livelli di catecolamine urinarie registrati durante l'episodio acuto e la susseguente loro normalizzazione in terapia vanno invece rivisti nell'ottica di una possibile compromissione dei meccanismi di neurotrasmissione cerebrale. Poiché al momento non sono comparsi altri episodi di atassia, non è stato possibile avvalorare tale ipotesi con dosaggi nel liquor i livelli di dopa, serotonina, tirosina, 5 idrossiindolacetico ed acido omovanillico.

La terapia della tirosinemia tipo I, forma cronica, è un problema ancora aperto: ridotti apporti di tirosina e fenilalanina, atti a prevenire eventuali danni renali ed ematologici, sembrano non arrestare il processo cirroscogeno ⁹.

Secondo la nostra esperienza, dopo 14 mesi di terapia (Tab. I), abbiamo notato una crescita staturponderale

soddisfacente (50° percentile per entrambi), un miglioramento dell'anemia e della funzionalità epatica, confermati dalla diminuzione delle concentrazioni ematiche di tirosina e dell' α -fetoproteina ed urinarie di succinilacetone.

In particolare quest'ultimo metabolita ci è sembrato un utile parametro per il monitoraggio metabolico della malattia in quanto la sua escrezione è direttamente legato alla restrizione dietetica di tirosina ¹⁰.

La mancata risposta alla terapia per quanto riguarda i metaboliti urinari delle porfirine e l'ALA-deidratasi eritrocitaria conferma dati di letteratura che hanno visto normalizzare tale quadro, solo dopo trapianto dell'organo ¹¹.

I tentativi recentemente proposti di una terapia con ematina si sono dimostrati utili nel ridurre i livelli di porfirine solo quando la sintomatologia era in fase acuta ed in ogni caso i pazienti sono stati sottoposti a trapianto d'organo ¹².

I presupposti teorici a favore di tale intervento sono oggettivamente validi poiché rappresentano l'unica via per ripristinare l'attività enzimatica carente, con possibile miglioramento della tubulopatia renale e dell'osteopatia, per scongiurare l'insorgenza dell'epatoma e, come recentemente descritto, normalizzare il metabolismo porfirinico ed evitare la comparsa della sintomatologia neurologica ¹³.

Le esperienze recenti a tale proposito e relative a 10 casi trapiantati in età variabile da 2 anni e 1/2 a 21 anni in pazienti con cirrosi ed epatoma hanno dimostrato sopravvivenza sopra i tre anni senza recidive del tumore ¹⁴.

In conclusione la malattia potrebbe essere soprattutto nella forma ad esordio tardivo, non particolarmente rara: è però fondamentale nell'iter diagnostico differenziale includere sia una eventuale sintomatologia neurologica soprattutto se rappresentata dalla comparsa improvvisa di crisi atassiche sia l'esame degli acidi organici urinari che evidenziano l'accumulo di succinilacetone, marker specifico di malattia.

Riassunto

Gli Autori descrivono un caso di tirosinemia tipo I, forma cronica, diagnosticato dopo un episodio acuto di atassia. La terapia dietetica ha indotto un miglioramento del quadro clinico neurologico. Al momento attuale non si segnalano lesioni neoplastiche a livello epatico. Si sottolineano gli elementi di diagnostica differenziale con particolare riguardo al dosaggio degli acidi organici urinari che permettono il riscontro del succinilacetone, marker diagnostico di malattia.

Bibliografia e Note

¹ Goldsmith LA, Laberge C. *Tyrosinemia and related disorders*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. "The metabolic basis of inherited disease". 6th ed. New York: McGraw-Hill Information Services Co, 1989:547.

² Strife CF, Zuroweste EL, Emmet EA, Finelli VN, Petering HG, Bery HK.

Tyrosinemia with acute intermittent porphyria: aminolevulinic acid dehydratase deficiency related to elevated urinary aminolevulinic acid levels.

J Pediatr 1977;90:400.

³ Bertolani MF, Pellegrino AM, Summa C, Scalera E.

Tirosinosi. Una diagnosi difficile nella seconda infanzia.

Minerva Pediatr 1990;42:13.

⁴ Burlina AB.

The role of urinary organic acid analysis in the detection and management of inherited metabolic diseases.

Riv Ital Pediatr (IJP) 1986;12:541.

⁵ Tavares de Almeida MI, Da Silva A, Peralta P, Silva M, Silveira C *Tyrosinemia type I with normal levels of plasma tyrosine.*

27th Annual Symposium Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Munich 12-15 Sept 1989:179.

⁶ Grenier A, Lescault A, Laberge C, Gagne R, Mamer O.

Detection of succinylacetone and the use of its measurement in mass screening for hereditary tyrosinemia.

Clin Chim Acta 1982;123:99.

⁷ Mitchell G, Laroche J, Lambert M, Michaud J, Grenier A, Ogier H, Gauthier M, Lacroix J, Vanasse M, Larbrisseau A, Paradis K, Weber A, Lefevre Y, Melancon S, Dallaire L.

Neurologic crises in hereditary tyrosinemia.

N Engl J med 1990;322:432.

⁸ Van Fassen H, Van Spronsen FJ, Snuit GPA, Buger R.

Effect of fumarylacetoacetate and succinylacetone on the different forms of S-adenosylmethionine synthetase from human liver and kidney.

28th Annual Symposium Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Birmingham 4-7 Sept 1990:15.

⁹ Michals M, Matalon R, Wong PWK.

Dietary treatment of tyrosinemia type I.

Journal of American Dietetic Association 1978;73:507.

¹⁰ Purkiss P, Bain MD, Jones M, Stacey TE, Chalmers RA.

Urinary succinylacetone and the dietary treatment of tyrosinemia type I.

26th Annual Symposium Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Glasgow 6-9 Sept 1986:40.

¹¹ Van Thiel DH, Gartner LM, Thorp FK *et al.*

Resolution of clinical features of tyrosinemia following orthotopic liver transplantation for hepatoma.

J Hepatol 1986;3:42.

¹² Rank JM, Pascual-Leone A, Payne W, Glock M, Freese D, Sharp H, Bloomer jr.

Hematin therapy for the neurologic crisis of tyrosinemia.

J Pediatr 1990;118:13.

¹³ Van Spronsen FJ, Berger R, Smit GPA, Heymans HSA.

Tyrosinemia type I: orthotopic liver transplantation as the only definitive answer to a metabolic as well oncologic problem.

26th Annual Symposium Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Glasgow 6-9 Sept 1986:169.

¹⁴ Tuchman M, Freese DK, Sharp HL, Ramnaraine MLR, Ascher N, Bloomer jr.

Contribution of extrahepatic tissues to biochemical abnormalities in hereditary tyrosinemia type I: study of three patients after liver transplantation.

J Pediatr 1987;110:399.

Si ringrazia il Prof. Berger del Whilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht, The Netherlands, per la determinazione dell'attività enzimatica della fumarilacetacetasi.

Le richieste di estratti vanno indirizzate a: Dott. Alberto Burlina, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi, Via Giustiniani 3, 35100 Padova PD.