

# Tirosinemia Tipo 1: O Passado e o Presente Numa Unidade de Doenças Metabólicas

## Type 1 Tyrosinaemia: Past and Present in a Metabolic Disease Unit

Joana Faleiro Oliveira<sup>1</sup>, Magda Rodrigues<sup>2</sup>, Cláudia Costa<sup>3</sup>, Patrícia Janeiro<sup>3</sup>, Isabel Tavares Almeida<sup>4</sup>, Laura Vilarinho<sup>5</sup>, Ana Gaspar<sup>3</sup>

1. Departamento de Pediatria, Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, EPE, Amadora, Portugal

2. Serviço de Pediatria Médica, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE, Lisboa, Portugal

3. Unidade de Doenças Metabólicas, Serviço de Pediatria Médica, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE, Lisboa, Portugal

4. Departamento de Bioquímica e Biologia Humana, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

5. Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

Acta Pediatr Port 2016;47:325-31

## Resumo

**Introdução:** A tirosinemia tipo I é uma doença hereditária do metabolismo por défice de fumarilacetatoacetase, com uma prevalência ao nascimento de 1:100000 e potencialmente fatal. O plano alimentar individualizado, o transplante hepato-renal e a nitisinona são algumas das estratégias terapêuticas.

**Métodos:** Estudo retrospectivo, observacional e descritivo de oito doentes acompanhados numa unidade de doenças metabólicas, entre janeiro de 1981 e dezembro de 2012. Analisaram-se dados demográficos, manifestações clínicas, terapêutica, evolução clínica e laboratorial.

**Resultados:** Na década de 80 do século passado foram diagnosticados quatro doentes, dos quais dois faleceram em contexto de insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular, uma doente foi submetida a transplante hepático e outra a transplante hepato-renal. Ambas estão clinicamente bem, mantendo terapêutica imunossupressora. Na década seguinte foram diagnosticados dois doentes, dos quais um faleceu aos 3 meses por insuficiência hepática aguda e carcinoma hepatocelular. A outra doente iniciou terapêutica com nitisinona e plano alimentar personalizado, com boa evolução clínica e laboratorial até à adolescência, altura em que surgiram dificuldades escolares e de controlo metabólico, possivelmente relacionadas com períodos de incumprimento dietético. O rastreio metabólico neonatal alargado permitiu diagnosticar dois doentes às 3 semanas de vida em fase pré-sintomática. Estes iniciaram plano alimentar personalizado e nitisinona e mantêm bom controlo metabólico e desenvolvimento psicomotor adequado.

**Discussão:** A possibilidade de diagnóstico precoce e utilização da nitisinona revolucionaram o prognóstico dos doentes com tirosinemia tipo 1. O risco de carcinoma hepatocelular e outras complicações implicam vigilância clínica, laboratorial e imagiológica regular.

**Palavras-chave:** Doenças Metabólicas/dietoterapia; Tirosinemias; Nitisinona/uso terapêutico; Rastreio Neonatal

## Abstract

**Introduction:** Type 1 tyrosinaemia is a potentially fatal inborn error of metabolism caused by fumarylacetoacetase deficiency, with a birth prevalence of 1:100 000. Treatment includes personalised dietary plans, liver-kidney transplantation and nitisinone.

**Methods:** In this observational, descriptive, retrospective study of eight patients followed in a metabolic disease unit between January 1981 and December 2012, demographic, clinical, therapeutic and clinical data were analysed.

**Results:** Four patients were diagnosed in the 1980s. Two patients died from hepatic failure and hepatocellular carcinoma; one patient underwent liver transplantation and another liver-kidney transplantation. Both are clinically well, continuing immunosuppression. Two patients were diagnosed in the 1990s, one of whom died from hepatic failure and hepatocellular carcinoma and the other

was treated with nitisinone and a personalized dietary plan, with good metabolic control until adolescence. By that time, she presented learning difficulties and poor metabolic control, possibly related to poor dietary adherence. Neonatal metabolic screening identified two pre-symptomatic patients at the age of three weeks. Patients identified by neonatal screening were treated with personalized dietary plans and nitisinone, with good metabolic control and achievement of appropriate developmental milestones.

**Discussion:** Neonatal metabolic screening and nitisinone have revolutionised the prognosis of patients with type 1 tyrosinaemia. However, hepatocellular carcinoma and other complications mean clinical, laboratorial and imaging surveillance is essential.

**Keywords:** Tyrosinemias; Metabolic Diseases/diet therapy; Nitisinone/therapeutic use; Neonatal Screening

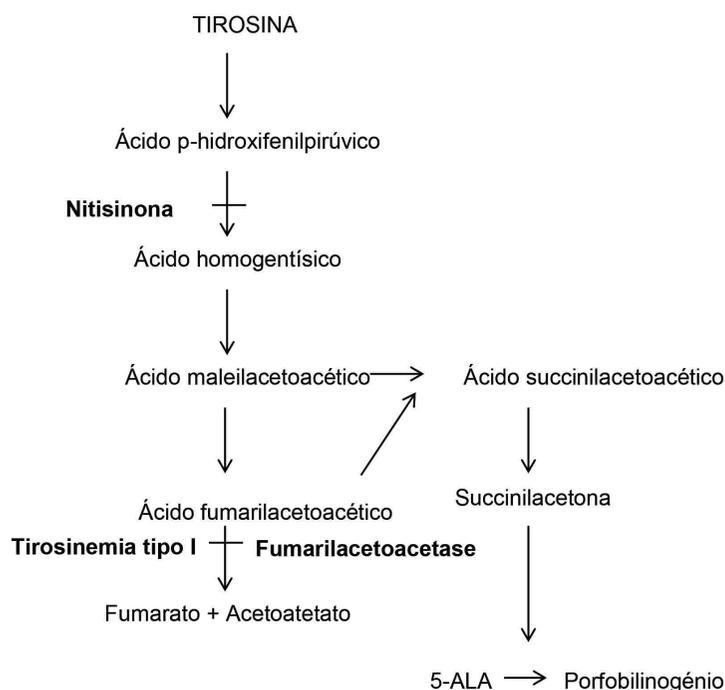
## Introdução

A tirosinemia tipo I (MIM#276700) é uma doença hereditária do metabolismo de transmissão autossômica recessiva, causada pelo défice de fumarilacetoacetase (FAH)<sup>1</sup> (Fig. 1). O gene FAH que codifica esta enzima encontra-se localizado no cromossoma 15q23-q25. Como resultado do bloqueio metabólico, formam-se metabolitos tóxicos - maleilacetoacetato (MAA), fumarilacetoacetato (FAA), succinilacetoacetato (SAA) e succinilacetona (SA) -, que se acumulam nos hepatócitos e células dos túbulos contornados proximais, resultando em lesão hepática e renal.

Vários estudos demonstram que o FAA é o principal responsável pela elevada taxa de carcinoma hepatocelular na tirosinemia tipo1.<sup>2</sup> Os principais órgãos afetados pela doença são o fígado, rins e nervos periféricos. O fígado é o órgão afetado com mais frequência, podendo surgir doença sob a forma de insuficiência hepática aguda nas primeiras semanas ou meses de vida, cirrose ou carcinoma hepatocelular (CHC).<sup>1-3</sup> O grau de disfunção renal na apresentação tem um espectro variável, desde

disfunção tubular ligeira a doença renal crónica (DRC). A forma mais característica de doença renal é a disfunção tubular proximal - síndrome de Fanconi.<sup>1,2</sup> As crises neurológicas agudas podem ocorrer em qualquer idade sob a forma de síndrome *porphyria-like*, habitualmente desencadeada por intercorrências infecciosas.<sup>1</sup>

As manifestações clínicas podem surgir em qualquer idade, desde o período neonatal até à idade adulta,<sup>2,4</sup> sendo que a idade na apresentação se correlaciona com a gravidade da doença.<sup>1</sup> A forma aguda é a mais comum e manifesta-se antes dos 6 meses de idade, geralmente sob a forma de doença hepática aguda.<sup>1,2,4</sup> A forma subaguda manifesta-se com insuficiência hepática progressiva entre os 6 e os 12 meses de idade, com evolução geralmente menos grave do que nas formas de apresentação mais precoce.<sup>1,2,4</sup> A forma crónica manifesta-se após o primeiro ano de vida sob a forma de doença hepática e/ou renal, cardiomiopatia, raquitismo e manifestações neurológicas com episódios *porphyria-like*.<sup>1,2,4</sup> As opções terapêuticas inicialmente disponíveis incluíam o plano alimentar individualizado com restrição proteica, associado ou não a transplante hepato-renal.<sup>2</sup> Em



5-ALA – ácido 5-aminolevulínico.

**Figura 1.** Via do catabolismo da tirosina: A tirosinemia tipo 1 é causada pelo défice de fumarilacetoacetase. A nitisinona inibe a 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase, bloqueando a via metabólica e impedindo a acumulação de metabolitos tóxicos.<sup>1</sup> (adaptado)

1991, a 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanediona (NTBC ou nitisona), inibidor da enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase (Fig. 1) foi proposta como opção terapêutica na tirosinemia tipo 1. O bloqueio metabólico impede a acumulação tóxica de MAA, FAA e SA, mas não previne a acumulação de tirosina.<sup>5-7</sup> Após início de terapêutica com NTBC, e de acordo com as recomendações atuais,<sup>1,3</sup> a monitorização inicial destes doentes inclui controlo laboratorial das provas de função hepática, doseamento de  $\alpha$ -fetoproteína e doseamento da SA plasmática e/ou urinária, sendo expectável melhoria laboratorial a partir da primeira semana de terapêutica com NTBC. Os níveis de  $\alpha$ -fetoproteína descem mais lentamente, podendo demorar mais de 12 meses até que o valor alvo (< 10 ng/L) seja atingido.<sup>1,3,8</sup>

O seguimento a longo prazo inclui a vigilância das concentrações plasmáticas de tirosina e fenilalanina, cujos valores alvo recomendados são de 200-400  $\mu$ mol/L (até aos 12 anos) e 35-120  $\mu$ mol/L, respetivamente.<sup>1,3</sup>

Atualmente, o transplante hepático está indicado apenas em caso de insuficiência hepática fulminante, CHC ou doença hepática crónica refratária à terapêutica com NTBC.<sup>1,3,9</sup>

Existem poucos estudos referentes à evolução a longo prazo dos doentes tratados com NTBC. Antes da sua implementação como opção terapêutica, algumas séries referiam taxas de sobrevida aos 12 meses de 38%, 74% e 96%, de acordo com a idade de início dos sintomas, aos 2 meses, entre os 2 e os 6 meses e após os 6 meses de idade, respetivamente.<sup>4</sup>

Mais recentemente, um estudo retrospectivo incluindo 46 doentes tratados com nitisona (duração média do tratamento de quatro anos e nove meses) reportou uma taxa de sobrevida global de 97,5% associada a reduzidos efeitos adversos.<sup>8</sup> Algumas séries subsequentes corroboram a eficácia do NTBC no controlo metabólico dos doentes com tirosinemia tipo 1, bem como na prevenção da cirrose hepática e CHC.<sup>10,11</sup>

Em Portugal, a tirosinemia tipo 1 é uma doença incluída no rastreio neonatal alargado desde 2006, através do qual é feito o doseamento de SA em sangue colhido sobre papel de filtro, como “second-tier test” a todos os recém-nascidos com valores de tirosina elevados no rastreio.<sup>12</sup> A possibilidade de diagnóstico precoce, idealmente em fase pré-sintomática, permitiu antecipar cuidados terapêuticos e melhorar a sobrevida destes doentes. Com o presente trabalho, os autores pretendem caracterizar os doentes com tirosinemia tipo 1 acompanhados numa unidade de doenças metabólicas e descrever a sua evolução de acordo com as opções terapêuticas disponíveis.

## Métodos

Foram incluídos neste estudo oito doentes com tirosinemia tipo 1, diagnosticados bioquimicamente e confirmados através de estudo enzimático ou molecular. Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional e descritivo dos doentes acompanhados numa unidade de doenças metabólicas no período compreendido entre janeiro de 1981 e dezembro de 2012. Foram revistos os processos clínicos, sendo analisados dados demográficos, manifestações clínicas ao diagnóstico, terapêutica instituída e evolução clínica, laboratorial e imagiológica subsequente. No caso dos doentes em idade adulta, procedeu-se também a um inquérito telefónico. Os oito doentes foram agrupados em três grupos de acordo com a data em que foi feito o diagnóstico:

- 1) Década de 80 do século passado;
- 2) Década de 90 do século passado;
- 3) Diagnóstico através de rastreio metabólico neonatal.

Todos os doentes foram acompanhados pela unidade de doenças metabólicas e iniciaram plano alimentar individualizado (dieta hipoproteica com restrição de tirosina e suplementada em aminoácidos essenciais) à data do diagnóstico. Os doentes diagnosticados após 1990 foram medicados com NTBC (0,5-1 mg/kg/dia). A adesão à terapêutica foi avaliada de acordo com os níveis séricos de  $\alpha$ -fetoproteína, tirosinemia e fenilalaninemia. O diagnóstico de cirrose foi feito com base em critérios imagiológicos.

Sendo a tirosinemia tipo 1 uma doença rara e tendo em conta o pequeno número de doentes incluídos no estudo, os dados não foram analisados estatisticamente. Considerou-se, portanto, a evolução individual de cada doente.

## Resultados

### Caracterização da amostra

Durante o período de tempo analisado foram diagnosticados oito doentes, todos de naturalidade portuguesa, com igual distribuição por género (Tabela 1). O rastreio metabólico neonatal diagnosticou dois doentes às 3 semanas de vida em fase pré-sintomática, sendo que ambos apresentavam hepatomegalia documentada ecograficamente. Os restantes seis doentes foram diagnosticados entre os 3 meses e os 6 anos de idade. A apresentação clínica à data do diagnóstico foi a seguinte:

- Três doentes apresentavam hepatomegalia;
- Um doente apresentava hepatoesplenomegalia;
- Cinco doentes apresentavam insuficiência hepática aguda;
- Dois doentes apresentavam insuficiência hepática

crónica;

- Dois doentes apresentavam tubulopatia.

Relativamente à classificação da tirosinemia tipo 1, a forma crónica verificou-se em três doentes, a forma subaguda em dois doentes e a forma aguda em um doente.

### Evolução após o início de tratamento

#### Casos diagnosticados na década de 80

Durante este período foram diagnosticados quatro doentes (Tabela 1). Todos iniciaram dieta personalizada, com exceção de um doente (doente #3), que faleceu em contexto de insuficiência hepática aguda à data do diagnóstico. Um dos doentes (doente #4) manteve dieta durante três meses, mas evoluiu para CHC e tubulopatia e faleceu aos 11 meses de vida. As restantes duas doentes, ambas com forma de apresentação crónica da tirosinemia tipo 1, iniciaram plano alimentar personalizado.

Verificou-se evolução para cirrose em ambas e doença renal crónica estágio V numa delas, condicionando transplante hepático aos 11 anos e transplante hepatorenal aos 12 anos, respetivamente. Atualmente estas duas doentes são adultas, encontram-se clinicamente bem e sem necessidade de plano alimentar personalizado, mantendo terapêutica imunossupressora.

#### Casos diagnosticados na década de 90

Neste período foram diagnosticados dois doentes, um dos quais aos 3 meses de idade com insuficiência hepática e CHC. Este doente iniciou plano alimentar personalizado, mas sem resposta clínica ou laboratorial, falecendo três dias depois. A outra doente (doente #5) foi diagnosticada aos 10 meses de idade, tendo iniciado plano alimentar personalizado e NTBC. A evolução clínica, laboratorial e imagiológica foi favorável, sem evidência de doença hepática ou renal até à data. No

Tabela 1. Caracterização dos doentes com tirosinemia tipo 1

Doente	Sexo	Diagnóstico Ano, Idade, Tipo	Manifestações clínicas ao diagnóstico	Doença hepática ao diagnóstico	Tempo de dieta	Transplante	Tempo NTBC	Evolução e terapêutica atual	Idade atual*
#1	♀	1986, 5 anos, bioquímico	Hepatoesplenomegalia, tubulopatia e raquitismo	Cirrose e CHC	-----	-----	-----	Insuficiência hepática, morte aos 5 anos	-----
#2	♀	1986, 20 meses, enzimático	Hepatomegalia	Cirrose	Oito anos e seis meses	Hepático (10A)	-----	Favorável, ciclosporina	29 anos
#3	♀	1987, 6 anos, enzimático	DRC estadio V, insuficiência hepática, raquitismo	Cirrose	Seis anos	Hepato-renal (12 A)	-----	Favorável, dieta hipossalina, azatioprina, ciclosporina, cor- ticoterapia, cálcio, vitamina D	28 anos
#4	♂	1989, 8 meses, enzimático	Insuficiência hepática, tubu- lupatia	Cirrose, CHC	Três meses	-----	-----	Quimioterapia, insuficiência hepática e morte aos 11 meses	-----
#5	♀	1998, 10 meses, enzimático	Hepatomegalia, insuficiência hepática	Suspeita hepatoblastoma	Mantém	-----	Mantém	Favorável, trombocitopenia transitória, má adesão à dieta na adolescência, NTBC, vitamina D	17 anos
#6	♂	1999, 3 meses, bioquímico	Insuficiência hepática aguda, tubulopatia, cardiomiopatia hipertrofica	Cirrose, CHC	Três dias	-----	-----	Insuficiência hepática, CHC e morte aos 3 meses	-----
#7	♂	2006, 21 dias, rastreio neonatal molecular (c.192 + 1G > T / c. 554 - 1G > T)	Hepatomegalia	Ecoestrutura heterogénea	Mantém	-----	Mantém	Favorável, DPM e controlo metabólico adequados, NTBC	9 anos
#8	♂	2011, 21 dias, rastreio neonatal	Prolongamento TP e APTT	Hepatomegalia, ecoestrutura heterogénea	Mantém	-----	Mantém	Favorável, DPM e controlo metabólico adequados, NTBC	4 anos

APTT - tempo de tromboplastina parcial ativada; CHC - carcinoma hepatocelular; DPM - desenvolvimento psicomotor; DRC - doença renal crónica; NTBC - 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoi)-1,3-ciclohexanediona (nitisinona); TP - tempo de protrombina.

\* Dados disponíveis até dezembro de 2015.

último ano de seguimento, aos 14 anos de idade, verificaram-se períodos de incumprimento dietético, com valores máximos de tirosina plasmática de 600  $\mu\text{mol/L}$ . Esta doente realizou doseamento de NTBC, verificando-se valores adequados. Salienta-se a ocorrência de trombocitopenia transitória, em possível relação com a terapêutica com nitisinona. Atualmente, aos 15 anos de idade, verificam-se dificuldades escolares e períodos de incumprimento dietético. A Tabela 2 sintetiza aspetos laboratoriais relativos aos doentes sob terapêutica com NTBC.

### Casos diagnosticados pelo rastreio metabólico neonatal

Após inclusão da tirosinemia tipo 1 no rastreio metabólico neonatal alargado em 2006, foram diagnosticadas duas crianças às 3 semanas de vida. Num dos recém-nascidos verificaram-se alterações nas provas de função hepática, nomeadamente alterações da coagulação com prolongamento do tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada. Em ambos foi documentada ecograficamente hepatomegalia heterogénea. Os dois doentes iniciaram dieta personalizada e NTBC precocemente, com evolução clínica, laboratorial e imagiológica favorável. Atualmente, aos 2 e 6 anos de idade, ambos têm bom controlo metabólico, função renal e desenvolvimento psicomotor adequados (Tabelas 1 e 2). O doente #8 mantém níveis de  $\alpha$ -fetoproteína superiores a 10 ng/L, sendo que os valores da mesma se encontram em fase descendente.

## Discussão

Existem estudos em que é descrita a evolução a longo prazo e a sobrevida dos doentes tratados com NTBC. As séries publicadas mais recentemente apresentam resultados relativamente consensuais no que diz respeito à eficácia da terapêutica com NTBC e aos seus resultados em termos de qualidade de vida e sobrevida.<sup>8,10,11,13</sup> Antes da possibilidade de diagnóstico precoce assintomático através do rastreio metabólico neonatal e da introdução do NTBC, o plano terapêutico baseava-se na dieta personalizada com restrição proteica e no tratamento de suporte nos casos diagnosticados em contexto de insuficiência hepática aguda.

Nesta amostra verificou-se que os doentes diagnosticados antes da possibilidade terapêutica com NTBC e que iniciaram dieta e tratamento de suporte (três de cinco doentes) faleceram em contexto de insuficiência hepática aguda ou CHC. A elevada taxa de mortalidade que se verificou neste grupo de doentes é ilustrativa das dificuldades terapêuticas antes da introdução do NTBC e da gravidade desta doença.

No entanto, as doentes diagnosticadas na década de 80 e submetidas a transplante hepático e hepato-renal tiveram evolução clínica e laboratorial favorável. Apesar das possíveis comorbilidades e da imunossupressão associada ao transplante, importa salientar que as duas reportam uma qualidade de vida satisfatória, tendo vida laboral ativa. Embora se trate de uma amostra reduzida, estes resultados não deixam de ser relevantes tendo em conta o diagnóstico tardio destas duas doentes, bem como as opções terapêuticas disponíveis na altura do diagnóstico. Nos países em que o rastreio neonatal ou a terapêutica com NTBC não estejam disponíveis, o transplante hepático poderá ter um papel fundamental

Tabela 2. Evolução dos parâmetros laboratoriais dos doentes medicados com nitisinona

Doente	Tempo de NTBC até SA não doseável*	Tempo de NTBC até $\alpha$ -fetoproteína < 10 ng/L †	Valores de tirosina plasmática ( $\mu\text{mol/L}$ ) ‡	Valores de fenilalanina plasmática ( $\mu\text{mol/L}$ ) §
#5	Desconhecido	19 meses	Min 275 Max 578 Média 369	Min 12 Max 85 Média 48
#7	Dois meses	11 meses	Min 93 Max 546 Média 240	Min 30 Max 51 Média 37
#8	Três dias	$\alpha$ -fetoproteína >10 ng/dL	Min 237 Max 458 Média 367	Min 12 Max 48 Média 22

Max - máximo; Min - Mínimo; NTBC - 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoi)-1,3-ciclohexanediona (nitisinona); SA - succinilacetona.

\* Doseamento plasmático ou urinário.

† Valores de referência de  $\alpha$ -fetoproteína em lactentes: ♀ < 77 ng/L, ♂ < 28ng/L.

‡ Recomendações: 200-400  $\mu\text{mol/L}$ , máximo 500  $\mu\text{mol/L}$  (< 12 anos); < 400  $\mu\text{mol/L}$  (> 12 anos).

§ Recomendações: 35-120  $\mu\text{mol/L}$ .

no tratamento.<sup>14</sup> Nos restantes casos em que exista indicação para transplante hepático, este será uma opção terapêutica válida, sendo descrita sobrevida até 90% aos cinco anos e até 86% aos 6,6 anos.<sup>14,15</sup>

Nesta amostra estão incluídos três doentes medicados com NTBC. Em todos foi conseguido bom controlo metabólico inicial, e a evolução clínica, laboratorial e imagiológica a longo prazo tem sido favorável, mostrando que o NTBC é uma opção terapêutica segura e com poucos efeitos adversos, o que está de acordo com a literatura.<sup>1-3,7-10</sup> Não foram descritas manifestações neurológicas agudas, nomeadamente crises *porphyria-like*. A doente sob terapêutica com NTBC mais prolongada (14 anos) manteve bom controlo clínico e laboratorial até à adolescência, sendo que nesta fase se evidenciaram dificuldades no controlo metabólico, possivelmente relacionadas com incumprimento dietético, associado a alterações comportamentais e psicológicas relacionadas com a doença crónica. Assim, embora a terapêutica com NTBC seja habitualmente bem aceite e tolerada, a não adesão à terapêutica dietética e farmacológica poderá condicionar dificuldades no controlo destes doentes sobretudo na adolescência, o que implica o seu acompanhamento multidisciplinar. Esta doente teve também episódios transitórios de trombocitopenia, sendo este o único efeito adverso possivelmente associado ao NTBC. Por outro lado, e embora não tenha sido realizada avaliação cognitiva formal, salientam-se as dificuldades escolares que se objetivaram nesta doente. De facto, as dificuldades escolares e défice cognitivo têm sido reportados com alguma frequência. A sua etiologia não está esclarecida, tendo sido sugerida associação a hipertirosinemia mantida, níveis baixos de fenilalanina, presença de insuficiência hepática ou a própria terapêutica com NTBC.<sup>2,8,15</sup> Um estudo recente revela que mesmo os doentes tratados com dieta adequada e NTBC têm maior risco de desenvolver défice cognitivo, sendo que a maior esperança média de vida dos doentes poderá ajudar no futuro a compreender a sua etiologia.<sup>16</sup>

Relativamente aos doentes diagnosticados pelo rastreio metabólico neonatal, após introdução de plano alimentar individualizado e terapêutica com NTBC, verificou-se resolução laboratorial das alterações na função hepática, resolução imagiológica das alterações hepáticas e controlo metabólico adequado em ambos os doentes. No entanto o doente #8, aos dois anos de terapêutica com NTBC, não atingiu ainda os valores alvo de  $\alpha$ -fetoproteína, mantendo-se contudo em fase descendente. Embora se possa verificar um tempo de descida da  $\alpha$ -fetoproteína mais prolongado em alguns casos,<sup>8</sup> este facto poderá condicionar maior risco de evolução

para CHC,<sup>17</sup> pelo que importa manter vigilância laboratorial e imagiológica regular.

Esta amostra inclui um reduzido número de doentes com tempo variável de acompanhamento e terapêutica com NTBC (mediana = 6 anos, mínimo = 2 anos, máximo = 14 anos), pelo que o acompanhamento a longo prazo destes doentes é fundamental.

Em conclusão, a possibilidade de diagnóstico precoce e a utilização do NTBC revolucionaram o prognóstico dos doentes com tirosinemia tipo 1. Embora o risco de CHC e outras complicações impliquem vigilância laboratorial e imagiológica regular, os autores salientam a importância do rastreio metabólico neonatal na melhoria da morbilidade e mortalidade classicamente associadas a esta patologia metabólica.

#### O QUE ESTE ESTUDO TRAZ DE NOVO

- Antes da possibilidade de diagnóstico através do rastreio metabólico neonatal e da introdução do NTBC, o plano terapêutico baseava-se na dieta personalizada com restrição proteica e no tratamento de suporte nos casos diagnosticados em contexto de insuficiência hepática aguda, associados ou não a transplante hepato-renal.
- Nesta amostra estão incluídos três doentes medicados com NTBC. Em todos foi conseguido bom controlo metabólico inicial e a evolução clínica, laboratorial e imagiológica a longo prazo tem sido favorável.
- Embora o risco de CHC e outras complicações impliquem vigilância laboratorial e imagiológica regular, os autores salientam a importância do rastreio metabólico neonatal na melhoria da morbilidade e mortalidade classicamente associadas a esta patologia metabólica.

#### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

#### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

#### Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

#### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

#### Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Aguinaldo Cabral pela sua partici-

pação na avaliação e acompanhamento de alguns dos doentes incluídos neste estudo.

### Prémios / apresentações

Poster com apresentação em sala no 14º Congresso Nacional de Pediatria.

### Correspondência

Joana Faleiro Oliveira  
oliveira.joana@gmail.com

**Recebido:** 18/08/2015

**Aceite:** 14/02/2016

### Referências

- Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinemia type 1. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:8.
- Chakrapani A, Gissen P, McKiernan P. Disorders of tyrosine metabolism. *Inborn metabolic diseases diagnosis and treatment*. 5th ed. Berlin: Springer; 2012.
- Couce ML, Aldámiz-Echevarría L, Baldellou A, Blasco J, Bueno MA, Dalmau J, et al. Recomendaciones y manejo de la tirosinemia hereditaria tipo I o tirosinemia hepatorenal. *An Pediatr* 2010;73:279.e1-4.
- van Sprosen FJ, Thomasse Y, Smith GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V, et al. Hereditary tyrosinemia type 1: A new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology* 1994;20:1187-91.
- Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992;340:813-7.
- Holme E, Lindstedt S. Diagnosis and management of tyrosinemia type 1. *Curr Opin Pediatr* 1995;7:726-32.
- Lock EA, Ellis MK, Gaskin P, Robinson M, Auton TR, Provan WM, et al. From toxicological problem to therapeutic use: The discovery of the mode of action of 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC), its toxicology and development as a drug. *J Inherit Metab Dis* 1998;21:498-506.
- Masurel-Paulet A, Poggi-Bach J, Rolland MO, Bernard O, Guffon N, Dobbelaere D, et al. NTBC treatment in tyrosinemia type 1: Long-term outcome in French patients. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:81-7.
- McKiernan PJ. Nitisinone in the treatment of hereditary tyrosinemia type 1. *Drugs* 2006;66:743-50.
- Raimann V, Cornejo V, Arias C, Cabello J, Castro G, Fernández E, de la Parra A. Evolución clínica de pacientes chilenos con tirosinemia tipo I tratados con 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanediona (NTBC). *Rev Med Chile* 2012;140:169-75.
- Zeybek AC, Kiykim E, Soyucen E, Canserver S, Altay S, Zubarioglu T, et al. Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey: A twenty-year single center experience. *Pediatr Int* 2015;57:281-9.
- Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Bogas M, et al. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:133-8.
- Joshi SN, Venugopalan P. Experience with NTBC therapy in hereditary tyrosinaemia type 1: An alternative to liver transplantation. *Ann Trop Paediatr* 2004;24:259-65.
- Seda Neto J, Leite KM, Porta A, Fonseca EA, Feier FH, Pugliese R, et al. HCC prevalence and histopathological findings in liver explants of patients with hereditary tyrosinemia type 1. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1548-9.
- Ellaway CJ, Holme E, Standing S, Preece MA, Green A, Ploechl E, et al. Outcome of tyrosinemia type III. *J Inherit Metab Dis* 2001;24:824-32.
- Bendadi F, de Koning TJ, Visser G, Prinsen HC, de Sain M, Verhoeven-Duif N, et al. Impaired cognitive functioning in patients with tyrosinemia type I receiving nitisinone. *J Pediatr* 2014;164:398-401.
- van Sprosen FJ, Bijleveld CM, van Maldegem BT, Wijburg FA. Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia type 1 despite 2-(2-nitro-4,3-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:90-3.