

Transplante hepático en enfermedades metabólicas: a propósito de un caso de tirosinemia

Luis F. González*, Carlos Vidal*, Fredy Ariza*, Luisa F. Blanco**

El beneficio actual del trasplante hepático (TH) en los pacientes pediátricos, se ha incrementado con el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, que permiten adaptar el tamaño del injerto a pacientes en edades extremas, realización del procedimiento de manera electiva, optimización preoperatoria del receptor, manejo anestésico depurado y mejores recursos en inmunosupresión y cuidado crítico¹. La alternativa de donante vivo^{2,3} y la adopción de escalas de estratificación de severidad específicas para el paciente pediátrico con falla hepática, como el PELD (Pediatric End Liver Disease Score)⁴, han permitido conocer y ampliar la lista de patologías susceptibles a ser corregidas con el TH, minimizando los tiempos en listas de espera y reduciendo así las repercusiones sistémicas de la enfermedad.

Un adecuado abordaje de los pacientes con enfermedades metabólicas (EM), requiere conocer a fondo la fisiopatología de la enfermedad y las alternativas de tratamiento disponibles al momento de decidir un TH. La tirosinemia ocupa el segundo lugar en frecuencia de EM con indicación de TH, luego de la enfermedad de Wilson⁵ y su indicación quirúrgica es un claro ejemplo de los lineamientos que rigen su justificación en todas las EM, en presencia de falla hepática terminal, deterioro en el desarrollo pondoestatural, o cuando se ha detectado la presencia de malignidad hepática, sin importar el tiempo de evolución (15-30% de los casos)^{6,7}.

La tirosina es un aminoácido semi esencial, originado a partir de la hidrólisis de proteínas provenientes de la dieta y de los tejidos, o por hidroxilación de la fenilalanina para luego ser empleada en la síntesis proteica de sustancias como la dopamina, noradrenalina, melanina y tiroxina. La tirosinemia (hipertirosinemia) puede originarse por mutaciones de novo o heredadas, que se caracterizan por el déficit de enzimas involucradas en el catabolismo del aminoácido [tirosina aminotransferasa, 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa, fumaril acetoacetato hidrolasa (FAH)], o bien tener una forma adquirida, como en los casos de administración enteral o parenteral de tirosina⁸. La alteración de diferentes fases de la vía metabólica, condiciona la aparición de un amplio espectro de manifestaciones clínicas con grados diversos de compromiso de órgano blanco y repercusión sistémica.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de 4 años, de sexo masculino, sin antecedentes de importancia, con un cuadro de 2 años de evolución que se inició con un episodio de hematemesis, acompañado de síntomas constitucionales con retardo pondoestatural y motor (alteraciones en la marcha, equilibrio y disartria sin compromiso en la esfera mental para la edad). El niño fue estudiado, requiriendo múltiples hospitalizaciones y encontrando una alteración no obstructiva de las pruebas de función hepática; la ecografía hepatobiliar mostró hepatomegalia importante, con nodularidad generalizada y la endoscopia digestiva alta reportó várices esofágicas grado IV, las cuales fueron ligadas posteriormente. La biopsia hepática reportó un patrón nodular heterogéneo difuso, degeneración grasa y cambios de hepatitis crónica en fase cirrótica de etiología no determinada. El paciente recibió manejo médico con espirolactona, propranolol, furosemida, vitamina K y E y fue remitido para consideración de trasplante hepático a esta institución, donde se encontraron resultados compatibles con tirosinemia durante el tamizaje metabólico. Fue evaluado por el grupo institucional de trasplantes y se decidió que el paciente podría beneficiarse de un TH intrafamiliar, determinando a la madre como posible donante.

Al examen físico de ingreso se encontró un niño de 13 Kg (percentil 10) y talla de 94 cms, estable desde el punto de vista hemodinámico y respiratorio. Los hallazgos más importantes fueron ictericia generalizada, hepatoesplenomegalia moderadas, circulación colateral, aumento en el diámetro periarticular de rodillas y muñecas y desde el punto de vista neuropsicológico dificultad para la marcha, con inestabilidad en la posición de pie y disartria.

Los estudios realizados durante el protocolo de TH, mostraron en el momento del ingreso ausencia de várices esofágicas por endoscopia alta; función cardíaca adecuada con FE de 68% por ecocardiograma sin signos de hipertensión pulmonar; gammagrafía renal que mostró leve compromiso de la función tubular; radiografía de huesos largos con signos característicos de raquitismo; angiorresonancia hepática y esplenoportal que reportó cambios cirróticos avanzados con circulación esplenoportal permeable; e hipofosfatemia sérica (1.4 mg/dl). Las pruebas inmunológicas e infecciosas fueron negativas y los tiempos de coagulación, creatinina sérica, hemoglobina y recuento plaquetario se encontraron dentro de rangos normales.

El paciente fue llevado a cirugía, inmediatamente después de la hepatectomía de los segmentos II y III maternos y se realizó inducción endovenosa con

* Unidad de trasplantes, Servicio de Anestesiología, Reanimación y Clínica del Dolor. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

** MD. Residente III. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

tiopental sódico, fentanilo, pancuronio y mantenimiento con isoflurano y O_2 al 60% en modo ventilatorio, ciclado por volumen. Se monitorizó de manera invasiva con una línea arterial radial izquierda y un catéter yugular interno bilumen 5 Fr, además del monitoreo básico obligatorio. La duración total del procedimiento fue de 340 minutos, con un tiempo de isquemia total del injerto de 290 minutos y una fase anhepática de 63 minutos. Durante el seguimiento intraoperatorio, llamó la atención la presencia de acidosis metabólica desde fases tempranas de la cirugía, que no corrigió a pesar de la optimización hemodinámica, ventilatoria y adecuada diuresis horaria. Se hizo necesario durante el procedimiento la administración de coloides, cristaloides, hemoderivados y bicarbonato de sodio. La reperfusión cursó sin eventualidades que requirieran manejo inotrópico o vasoactivo permanente. Durante la fase neohepática, se corrigieron los parámetros de coagulación mediante la transfusión de plasma fresco y crioprecipitados. El paciente fue remitido posteriormente a la unidad de cuidado intensivo pediátrico, donde se realizó el proceso de retiro de la ventilación mecánica, reposición de fosfato de potasio, con mejoría de parámetros ácido básicos, continuación de la inmunosupresión (ciclosporina A, micofenolato mofetil y esteroides). El resto de evolución fue favorable y fue trasladado a hospitalización y dado de alta a los 5 y 10 días del procedimiento.

COMENTARIOS

Cuando se considera TH en un paciente con una EM, la decisión es compleja, atendiendo a los diferentes espectros de repercusión sistémica y la velocidad del compromiso de la función hepática de estas patologías; obviamente, la más fuerte indicación para la intervención quirúrgica es la presencia de enfermedad hepática terminal o falla hepática fulminante. Se debe entrar a considerar la historia natural de la enfermedad, alternativas terapéuticas médicas y el potencial beneficio, según la presencia de secuelas sistémicas de difícil involución a pesar del TH. En nuestro medio, la proporción de trastornos metabólicos con respecto a las demás indicaciones de TH, como la atresia biliar, es bastante menor que la reportada en la literatura, probablemente debido a un subdiagnóstico de estas entidades, haciendo que su incidencia aún no haya sido determinada, como lo prueba el hecho de que nuestro paciente al ingreso no tuviera un diagnóstico etiológico claro hasta el momento del tamizaje metabólico.

Actualmente, se reconocen cinco formas clínicas de tirosinemia: a. tirosinemia hepatorenal o tipo I, con compromiso renal y neurológico asociado; b. tirosinemia tipo II (oculocutánea); c. Hawkinsinuria (tirosinemia tipo III); d. alcaptonuria, asociada a coluria y artritis; y e. tirosinemia transitoria del recién nacido⁹. De éstas, la tipo I es la más estudiada y se caracteriza por ser una enfermedad de tipo autosómico recesivo, determinada por una mutación a nivel del cromosoma 15q23-25, que tiene una incidencia mundial de 1:100.000 a 1:120.000 y ha sido identificada una susceptibilidad en poblaciones de ascendencia franco-canadiense y escandinava, que presentan los cuadros más severos¹⁰. Existe una

variabilidad importante en la expresión de la enfermedad, con un amplio rango de manifestaciones clínicas. El trastorno metabólico es caracterizado por un déficit de FAH, con acumulación de metabolitos intermedios en diferentes órganos, especialmente del tipo succinilacetona. El diagnóstico se establece entonces por los niveles elevados en suero y en orina de este último metabolito o por la medición de la actividad de FAH en linfocitos, eritrocitos o muestras hepáticas¹¹. Se puede hacer diagnóstico prenatal con biopsia de vellosidades coriónicas o con la medición de succinilacetona en líquido amniótico^{12,13}.

El compromiso hepático de la tirosinemia ocasiona fibrosis lobular, proliferación ductal, colestasis, esteatosis y cirrosis micro o macronodular. Los altos niveles de alfa-fetoproteína son característicos, pero no presentan relación directa con el grado de compromiso o la presencia de hepatocarcinoma¹⁴, siendo esta última entidad considerada marcador de mal pronóstico. Se presenta generalmente en los niños que sobreviven al segundo año de vida y se ha relacionado con el efecto tóxico y mutagénico que generan los metabolitos fumarilacetato y maleilacetato, así como sus derivados, la succinilacetona y el succinilacetato¹⁵. La tendencia al trasplante hepático temprano en estos niños, busca reducir la incidencia de esta complicación.

En cuanto al compromiso renal, se observa disfunción tubular manifestada por aminoaciduria, glicosuria, raquitismo, hipofosfatemia e hiperfosfatemia. Se puede constatar nefromegalia y nefrocalcinosis, con hallazgos histológicos que reportan glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial en más del 25% de los pacientes con compromiso severo de la función glomerular, en cuyo caso se debe considerar la opción de trasplante combinado hígado-riñón¹⁶. El raquitismo, más frecuente en los niños mayores, puede persistir a pesar de realizarse TH. Intraoperatoriamente, nuestro paciente mostró un comportamiento acidobásico clásico de los pacientes con tirosinemia tipo I¹⁷, consistente en acidosis metabólica de difícil manejo intraoperatorio. Esto puede ser explicado por la tubulopatía con la que cursan estos pacientes, en presencia de hipofosfatemia. A pesar de ello, se trataron de optimizar los demás parámetros que intervienen en la homeostasis corporal del bicarbonato y esta situación fue solucionada gradualmente, luego de la reperfusión.

Las crisis neurológicas son precipitadas por cuadros infecciosos y se manifiestan por parestesias dolorosas, opistótonos, bruxismo y automutilación, seguidas de paresia progresiva hasta compromiso de músculos respiratorios y muerte⁹. Histológicamente se observa degeneración axonal con vacuolización de la materia blanca cerebral, a pesar de lo cual no se ha visto alteración en el desarrollo de la inteligencia de estos pacientes¹⁸.

El tratamiento médico hasta hace pocos años se basaba en la restricción de proteínas y de los aminoácidos fenilalanina y tirosina, con administración de vitamina C, pero su efecto era muy limitado y la mortalidad luego de los 12 años de edad, sin un tratamiento definitivo, sobrepasaba el 90%. A principios de los 90, Lindsted y colaboradores propusieron la administración del com-

puesto herbicida 2-2 nitro 4-trifluorometil (benzoil)-1;3-ciclohexanediona (NTBC) para pacientes con tirosinemia, con el fin de interrumpir los pasos enzimáticos que generan los metabolitos tóxicos, resultantes de la degradación de tirosina¹⁹. El seguimiento de los pacientes sometidos a este tratamiento, mostró mejoría sintomática con disminución de los marcadores bioquímicos diagnósticos, necesidad de TH y su mayor efectividad se correlacionó con la administración del compuesto en fases tempranas de la enfermedad. Al parecer NTBC puede eliminar casi completamente el riesgo de neoplasias malignas en estos niños²⁰. Aún así, se sigue considerando el TH como el tratamiento de elección, en aquellos casos en donde no es posible excluir con seguridad la presencia de neoplasias hepáticas o el empeoramiento aún con el tratamiento médico.

Las consideraciones intraoperatorias implican un mayor cuidado en cuanto a los eventos que pueden empeorar la presencia de nefropatía subclínica, o la disfunción neuromuscular, especialmente a nivel de músculos ventilatorios (hipovolemia, uso de diuréticos y consideraciones respecto a las dosis repetitivas de relajantes musculares aminoesteroides). Nuestro paciente presentaba un gran compromiso pondoestatural, situación que se correlaciona con una alta morbimor-

talidad en los pacientes con enfermedades metabólicas sometidos a TH, ya que ésta va de la mano con el grado de compromiso sistémico. La recomendación cuando se hace seguimiento a estos pacientes es realizar el procedimiento tan pronto como se observe una disminución > 2 SD del percentil de peso (Morioka, et al)².

Como conclusiones, podemos decir que los principios que rigen la decisión de un TH en los pacientes con tirosinemia, son un claro ejemplo del enfoque médicoquirúrgico para todos los pacientes con EM y afectación hepática. La tirosinemia tipo I es quizás la enfermedad metabólica más ampliamente estudiada y la que cuenta con una terapia médica altamente efectiva (NTBC), disminuyendo de manera importante la necesidad de trasplante. El compromiso renal, con sus repercusiones sobre el equilibrio acidobásico y el compromiso neurológico, son las consideraciones perioperatorias más importantes, ya que la afectación de otros órganos (específicamente cardiomiopatía hipertrófica o lesión pancreática) es infrecuente. Un adecuado conocimiento de los daños a nivel orgánico o sistémico generados por la EM y las probabilidades de curación, son claves en el éxito al momento de decidir un TH en estos pacientes.

REFERENCIAS

- Randolph H. Steadman, MD. Anesthesia for liver transplant surgery. *Anesthesiology Clin N Am* 22 (2004) 687-711.
- Anonymous. American Society of Transplant Surgeons' position paper on adult-to-adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 815-7.
- Morioka D, Kasahara M, Takada Y, Corrales JP, Yoshizawa A, Sakamoto S, Taira K, Yoshitoshi EY, Egawa H, Shimada H, Tanaka K. Living donor liver transplantation for pediatric patients with inheritable metabolic disorders. *Am J Transplant*. 2005; 5: 2754-63.
- Freeman RB Jr, Wiesner RH, Roberts JP, McDiarmid S, Dykstra DM, Merion RM. Improving liver allocation: MELD and PELD. *Am J Transplant* 2004; 4:114-31.
- Dalgic A, Ozcay F, Arslan G, Emiroglu R, Sozen H, Moray G, Karakayali H, Bilgin N, Haberal M. Living-related liver transplantation in pediatric patients. *Transplant Proc*. 2005; 37: 3133-6.
- Van Spronsen FJ, Berger R, Smit GP y col. Tyrosinaemia type I: orthotopic liver transplantation as the only definitive answer to a metabolic as well as an oncological problem. *J Inherit Metab Dis* 1989; 12:339-42.
- Weinberg AG, Mize CE, Worthen HG. The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinemia. *J Pediatr* 1976; 88: 434-38.
- Korman SH, Gutman A. N-acetyl tyrosyluria caused by parenteral or enteral administration of N-acetyl-L-tyrosine: differentiation from hereditary and acquired tyrosinemias. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39: 95-100.
- Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: A Review. *Pediatr Dev Pathol*. 2001; 4: 212-21.
- Kvittingen EA, Rootwelt H, van Dam T, van Faassen H, Berger R. Hereditary tyrosinemia type I: lack of correlation between clinical findings and amount of immunoreactive fumarylacetoacetase protein. *Pediatr Res* 1992; 31: 43-6.
- Bijarnia S, Puri RD, Ruel J, Gray GF, Jenkinson L, Verma IC. Tyrosinemia type I-diagnostic issues and prenatal diagnosis. *Indian J Pediatr*. 2006; 73: 163-5.
- McCormack MJ, Walker E, Gray RG, Newton JR, Green A. Fumarylacetoacetase activity in cultured and non-cultured chorionic villus cells, and assay in two high-risk pregnancies. *Prenat Diagn*. 1992; 12: 807-13.
- Grenier A, Lescault A, Laberge C, Gagné R, Mamer O. Detection of succinylacetone and the use of its measurement in mass screening for hereditary tyrosinemia. *Clin Chim Acta* 1982; 123: 93-9.
- Shneider BL. Pediatric liver transplantation in metabolic disease: Clinical decision making. *Pediatr Transplantation* 2002; 6: 25-29.
- Croffie J, Gupta S, Chong S, Fitzgerald J. Tyrosinemia type 1 should be suspected in infants with severe coagulopathy even in the absence of other signs of liver failure. *Pediatrics* 1999; 103: 675-8.
- Davis CL. Identification of patients best suited for combined liver-kidney transplantation. Part II. *Liver Transpl* 2002; 8:193-211.
- Yudkowitz FS, Chietero M. Anesthetic issues in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplantation* 2005; 9: 666-72.
- Mitchell GA, Russo P, Dubois J, Alvarez F. Tyrosinemia. En: Suchy FJ, ed. *Liver Disease in Children*, 2nd edition, St.Louis: Mosby-Year Book, 2001; 667-86.
- Linstedt S, Holme E, Lock E. Treatment of hereditary tyrosinemia type 1 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: 716-23.