

**Tytuł:** Wrodzone wady metabolizmu przez przypadki. Obraz kliniczny i ocena efektów leczenia pacjentów z tyrozyneią typu 1 / Inborn metabolic defects in clinical cases. Clinical findings and evaluation of treatment in the children with tyrosinemia type 1

**Słowa kluczowe:** BADANIA PRZESIEWOWE U NOWORODKÓW DIETA NISKOBIAŁKOWA  
NITYZYNON NTBC TYROZYNEIA TYPU 1

**Keywords:** LOW-PROTEIN DIET NEWBORN SCREENING NITISINONE NTBC TYROSINAEMIA TYPE 1

**Autorzy:**

Magdalena Wojtyło - Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Dorota Wesół-Kucharska - Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Magdalena Pajdowska - Zakład Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Ewa Ehmke vel Emczyńska-Seliga - Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Anna Bogdańska - Zakład Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Dariusz Kozłowski - Zakład Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Dariusz Rokicki - Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

**Streszczenie:**

**Wstęp:** Tyrozyneia typu 1 (ang. hereditary tyrosinemia type 1, HT-1) jest spowodowana genetycznie uwarunkowanym defektem metabolizmu tyrozyny.

Nieleczona prowadzi do rozwoju niewydolności wątroby i nerek oraz wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka wątrobowokomórkowego (ang. hepatocellular carcinoma, HCC).

**Cel pracy:** Retrospektywna analiza obrazu klinicznego i efektów leczenia pacjentów z HT-1.

**Wyniki:** Przedstawiono przypadki 9 pacjentów, których mediana wieku wynosiła 9,7 lat. U wszystkich rozpoznanie zostało ustalone na podstawie rozszerzonego skryningu selektywnego (wykrycie bursztynyloacetonu w profilu kwasów organicznych w moczu metodą GC/MS). U 5 pacjentów wykonano noworodkowe testy przesiewowe (oznaczanie stężenia tyrozyny w suchej

kropli krwi metodą tandemowej spektrometrii mas), które były fałszywie ujemne. W chwili rozpoznania dominującymi objawami były ostra niewydolność wątroby, hepatomegalia oraz nieprawidłowa struktura miąższu wątroby w badaniach obrazowych. Ponad połowa pacjentów miała również cechy tubulopatii oraz zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. U wszystkich chorych stwierdzono znacznie podwyższoną aktywność alfa-fetoproteiny (AFP) oraz aminotransferaz (AST, ALT), a u 88,9% zaburzenia w układzie krzepnięcia. Wszyscy pacjenci od chwili rozpoznania są leczeni nityzynyonem (NTBC) oraz pozostają na diecie niskotyrozynowej i niskofenyloalaninowej – mediana czasu trwania terapii wynosiła 8,4 lat (w sumie 957 miesięcy). W trakcie leczenia uzyskano normalizację czynności wątroby i nerek, znaczne obniżenie AFP (z wyjątkiem 1 pacjenta, u którego stwierdzono HCC). U wszystkich chorych występują zmiany w wynikach badań obrazowych w wątrobie. Jeden pacjent, leczony przez prawie 2 lata od 24. miesiąca życia, wymagał przeszczepienia wątroby z powodu rozwoju HCC. Rozwój poznawczy wszystkich pacjentów pozostawał w granicach normy.

**Wnioski:** Oznaczanie stężenia tyrozyny jest niewystarczającą metodą skринingową w kierunku HT-1 – wymagane jest oznaczenie bursztynyloacetonu (analiza jakościowa metodą GC/MS w moczu i/lub ilościowa w suchej kropli krwi na bibule). Leczenie NTBC oraz odpowiednia dieta znacznie zmniejszają ryzyko rozwoju HCC oraz pozwalają na utrzymanie prawidłowej czynności wątroby, nerek, a także sprawności intelektualnej u pacjentów z HT-1, pod warunkiem jak najwcześniejszego wprowadzenia leku.

## **Abstract:**

**Background:** Hereditary Tyrosinemia type 1 is caused by a genetically determined defect of tyrosine metabolism. Untreated leads to the development of hepatic and renal failure and is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma (HCC).

**Methods:** The aim of the study was to perform a retrospective analysis of the clinical picture and treatment effects of patients with tyrosinemia type 1.

**Results:** There were 9 patients with a median age of 9.7 years. The diagnosis was based on an extended selective screening (detection of succinylacetone in the profile of organic acids in the urine by GC/MS). Five patients underwent neonatal screening tests (determination of tyrosine concentration in a dry drop of blood by tandem mass spectrometry), which were false negative. At the time of diagnosis, the predominant symptom was acute hepatic failure, hepatomegaly, and abnormal structure of the liver parenchyma in imaging studies. Over half of the patients also had tubulopathy and calcium and phosphate disturbances. In all patients, the alpha-fetoprotein (AFP) and aminotransferases (AST, ALT) were significantly

elevated and 88.9% patients had disturbances in the coagulation system. From the time of diagnosis, patients are treated with nitisinone (NTBC) and remain on a low-protein and low-phenylalanine diet – the median duration of therapy was 8.4 years (a total of 957 months). We observed normalization of liver and kidney function, significant reduction of AFP (except for one patient who was diagnosed with HCC during treatment). All patients have changes in imaging results in the liver. One patient, treated for almost 2 years from 24 months of age, he required liver transplantation due to the development of HCC. The cognitive development of all patients remained within normal limits.

**Conclusion:** The determination of tyrosine concentration is an insufficient HT-1 screening method – the determination of succinyl acetone (qualitative analysis by GC/MS in the urine and/or quantitative in a dry drop of blood on the paper) is required. Treatment with NTBC and a proper diet significantly reduce the risk of HCC development and allow the maintenance of normal liver and kidney function as well as intellectual performance in patients with HT-1, provided that the drug is introduced as soon as possible.