

:: Τυροσιναιμία τύπου 1

Αριθμός Orphanet: 882

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η τυροσιναιμία τύπου 1 (ΑΤΙ) είναι μια ενδογενής διαταραχή του καταβολισμού της τυροσίνης που προκαλείται από ελαττωματική δραστικότητα της υδρολάσης του ακετοξικού φουμαρυλίου (FAH) και χαρακτηρίζεται από προοδευτική ηπατική νόσο, νεφρική σωληναριακή δυσλειτουργία, κρίσεις που προσομοιάζουν την πορφυρία και μια δραματική βελτίωση της πρόγνωσης μετά από θεραπεία με νιτισινόνη(nitisone).

Η συχνότητα των γεννήσεων είναι 1 / 100.000 στις περισσότερες περιοχές, αλλά η νόσος είναι πιο κοινή σε μερικές περιοχές, κυρίως στο Κεμπέκ, τον Καναδά.

Η ΗΤ1 είναι κλινικά ετερογενής. Τα συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών ζωής (οξύς τύπος), στο δεύτερο μισό του πρώτου έτους (υποξύς τύπος) ή κατά τα επόμενα έτη μέχρι την ενηλικίωση (χρόνιος τύπος). Στον οξύ τύπο, κυριαρχούν εκδηλώσεις ηπατικής ανεπάρκειας (αιμορραγική διάθεση, υπογλυκαιμία, ασκίτης, κλπ) με συχνά επεισόδια σηψαιμίας και ραγδαία επιδείνωση. Ήπια εγγύς σωληναριακή νόσος είναι συνήθως παρούσα. Ο υποξύς τύπος εκδηλώνεται με παρόμοια αλλά λιγότερο σοβαρή κλινική εικόνα και εμφανίζεται συνήθως με ηπατομεγαλία ή υποφωσφαταιμική ραχίτιδα (λόγω σωληναριακής δυσλειτουργίας). Η συνοδός νόσος μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική κρίση. Ο χρόνιος τύπος εκδηλώνεται με ηπατομεγαλία, που προκαλείται δευτεροπαθώς της κίρρωσης και συχνά σωληναριοπάθεια, που οδηγεί σε ραχίτιδα και νεφρική ανεπάρκεια. Οι νευρολογικές κρίσεις είναι σπάνιες κατά την εμφάνιση της νόσου. Ωστόσο μπορούν να περιπλέξουν οποιοδήποτε τύπο της νόσου όταν οι ασθενείς δεν λαμβάνουν θεραπεία. Οι κρίσεις μοιάζουν με αυτές της οξείας διαλείπουσας πορφυρίας, εκδηλώνονται με επώδυνες παραισθήσεις (που προκαλεί στους ασθενείς οπισθότονο, αυτό-ακρωτηριασμούς), συμπτώματα από το αυτόνομο (υπέρταση, ταχυκαρδία, ειλέο) και αναπνευστική αντιρρόπηση. Όλοι οι ασθενείς έχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) λόγω της κίρρωσης.

Η έλλειψη της υδρολάσης του ακετοξικού φουμαρυλίου, FAH (15q23-q25) οδηγεί σε συσσώρευση φουμαρυλ- και μαλεϋλ-ακετοξικού που προκαλούν ηπατονεφρική βλάβη. Η συσσώρευση των παραγώγων τους (ηλεκτρυλο-ακετόνη (SA) και ηλεκτρυλο-ακετοξικό (SAA)) οδηγούν σε συσσώρευση δέλτα-αμινολεβουλιλικού οξέος (δ-ALA) με αποτέλεσμα την αναστολή της σύνθεσης του πορφοχολερυθρινογόνου και κρίσεις που προσομοιάζουν με πορφυρία.

Οι συνθετικές λειτουργίες του ήπατος συνήθως επηρεάζονται σοβαρά με διαταραχές της πηκτικότητας και υπολευκωματιναιμία. Αυξημένα επίπεδα SA σε αποξηραμένη κηλίδα αίματος, στο πλάσμα ή στα ούρα είναι παθογνωμονικά. Άλλες διαταραχές είναι η αυξημένη φετοπρωτεΐνη α (ειδικά σε σοβαρά άρρωστα βρέφη), αυξημένα επίπεδα τυροσίνης, φαιτυλαανίνης και μεθειονίνης στο πλάσμα, αυξημένη απέκκριση μέσω των ούρων δ-ALA καθώς και χαρακτηριστικά της σωληναριοπάθειας Fanconi. Συνήθως η διάγνωση επιβεβαιώνεται με τον έλεγχο των μεταλλάξεων.



Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την κλασική γαλακτοζαιμία, την κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη και την ανεπάρκεια της δισφωφατάσης της 1,6 δισφωφορικής φρουκτόζης, την νόσο του Wilson και μερικές μιτοχονδριακές διαταραχές. (δείτε τους όρους αυτούς).

Η προγεννητική διάγνωση είναι εφικτή με έλεγχο των μεταλλάξεων σε δείγμα χοριακής λάχνης (CVS), αν οι παθογόνες μεταλλάξεις της οικογένειας είναι γνωστές ή, εναλλακτικά, με τον προσδιορισμό της δραστηριότητας της FAH σε χοριακές λάχνες ή αμνιοκύτταρα και προσδιορισμό των επιπέδων SA στο αμνιακό υγρό. Ανιχνευτικά προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου νεογνών είναι διαθέσιμα σε πολλές χώρες.

Η HT1 είναι ένα αυτοσωματικό υπολειπόμενο νόσημα με κίνδυνο επανεμφάνισης μέσα σε μια οικογένεια 25%.

Μόλις η διάγνωση επιβεβαιωθεί (ή ακόμη και όταν έχει τεθεί η υποψία της νόσου) ξεκινά η χορήγηση νιτισινόνης (NTBC) από το στόμα σε μία δόση των 1-2 mg / kg μία φορά την ημέρα, μαζί με επείγουσα θεραπεία για την οξεία ηπατική ανεπάρκεια, αν είναι απαραίτητη. Δίαιτα με περιορισμό της πρωτεΐνης πρέπει επίσης να αρχίζει παράλληλα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται σε ένα ειδικό κέντρο για τη μακροχρόνια αντιμετώπισή τους. Η μεταμόσχευση του ήπατος θα πρέπει να εξετάζεται στα οξέως πάσχοντα βρέφη (όταν μέσα σε μια εβδομάδα δεν ανταποκρίνεται η ηπατική λειτουργία στην νιτισινόνη), στο HCC που είτε έχει διαγνωσθεί, είτε έχει τεθεί η υποψία του και στις περιπτώσεις με μη συμμόρφωση ή που δεν είναι προσβάσιμη η θεραπεία..

Η θεραπεία με νιτισινόνη, σε συνδυασμό με μια δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνη επιτρέπει πλέον στους ασθενείς να επιβιώσουν με καλή υγεία. Η πρόγνωση κυριαρχείται από τον κίνδυνο για HCC.

Ειδικός εμπειρογνώμων:

- Dr H el ene OGIER DE BAULNY

Μετάφραση – Επιμέλεια:

- Κοσμά Κωνσταντίνα, MD. Κλινική Γενετίστρια
- Ελένη Μιχελακάκη, PhD. Εθνική Συντονίστρια του Ελληνικού Orphanet

Τελευταία ενημέρωση: Ιούνιος 2014

Μετάφραση: Οκτώβριος 2014



Το έγγραφο αυτό αποσκοπεί στην παροχή πληροφοριών. Σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να υποκαταστήσει την Ιατρική φροντίδα που παρέχεται από ειδικούς επιστήμονες και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σαν βάση για τη διάγνωση ή θεραπεία.



Βρείτε περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ασθένεια στο www.orpha.net 2

