

---

# Tirosinemia neonatal

LUIS CARLOS BURGOS, RAFAEL J. MANOTAS

---

Mediante la técnica de Udenfriend y Cooper, se midieron los niveles de tirosina en la sangre del cordón de 26 prematuros y 31 niños de término, con el fin de comparar las concentraciones según la edad gestacional y detectar la presencia de la tirosinemia neonatal. Se encontró un caso de esta entidad en un niño de 31 semanas de edad gestacional, lo cual correspondió al 3.8% de los prematuros y al 1.8% del grupo total. La concentración de tirosina en el paciente fue de  $53 \mu\text{M}$ . El promedio de las concentraciones en los prematuros menores de 32 semanas fue de  $16.8 \pm 6.3 \mu\text{M}$ ; el de los niños entre 33 y 36 semanas fue de  $19.3 \pm 7.6 \mu\text{M}$  y el de los niños de término, de  $17.2 \pm 9.4 \mu\text{M}$ . Las pruebas estadísticas no mostraron tendencias ni diferencias significativas entre estas concentraciones. El promedio ponderado para el grupo total fue  $17.7 \pm 7.3 \mu\text{M}$ . Se recomienda establecer programas de tamizaje para detectar este problema porque puede presentar repercusiones neurológicas posteriores.

**PALABRA CLAVE**  
TIROSINEMIA NEONATAL

---

## INTRODUCCIÓN

La tirosinemia neonatal transitoria es una entidad que se caracteriza por niveles altos de

tirosina en la sangre y una excreción urinaria aumentada de ella y de sus metabolitos; se presume que su causa sea una deficiencia de la enzima p-hidroxifenilpiruvato-oxidasa (1). Mediante estudios de tamizaje se ha logrado establecer que se presenta entre un 0.2 y un 10% de los recién nacidos, con un evidente predominio entre los prematuros (2,3).

Uno de los principales problemas que presenta la entidad es que se ha relacionado con un retardo mental de aparición posterior en neonatos que la padecieron (4). Al contrario de las tirosinemias I y II, en las cuales se han definido tanto la alteración enzimática que las explica como las manifestaciones clínicas que las caracterizan, la variante transitoria es asintomática la mayoría de las veces y no se ha esclarecido totalmente su defecto básico (2,3,5-7).

El presente estudio se diseñó con los objetivos de tener valores de referencia para la tirosina en los neonatos menores de 7 días de vida; establecer si ellos presentan una tendencia especial a lo largo de la gestación y detectar, en caso de existir, la tirosinemia neonatal. En nuestro medio no se ha efectuado un estudio similar por lo que carecemos de datos sobre sus valores normales.

---

DOCTOR LUIS CARLOS BURGOS H., Médico, Magister en Bioquímica, Profesor Asociado, Departamento de Bioquímica; DOCTOR RAFAEL MANOTAS CABARCAS, Pediatra Neonatólogo, Profesor Titular, Centro de Investigaciones Médicas; ambos de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se tomaron muestras de sangre del cordón umbilical en neonatos pretérmino y de término nacidos en la sala de Obstetricia del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de la ciudad de Medellín. Se establecieron los siguientes períodos gestacionales: entre 28 y 32 semanas, entre 33 y 36 y entre 37 y 42. Los dos primeros grupos conformaron la muestra de prematuros y el tercero, la de niños de término.

Las concentraciones de tirosina se midieron con la técnica de Udenfriend y Cooper (8), que consiste en tomar 1 ml de plasma y añadirle 3 ml de agua y 1 ml de ácido tricloroacético al 30%. Luego de centrifugar durante 10 minutos se toman 2 ml del sobrenadante y se mezclan con 1 ml de 1-nitroso-2 naftol y 1 ml de ácido nítrico; se coloca en un baño a 55 °C durante 30 minutos, se enfría y se le agregan 10 ml de dicloruro de etileno, se agita, se centrifuga nuevamente y se lee el sobrenadante en una densidad óptica de 450 nm. Los valores se consideran normales hasta 40  $\mu\text{M}$ .

En los tres grupos se obtuvieron el promedio y su respectiva desviación estándar y se buscó una diferencia significativa entre ellos mediante el análisis de varianza de una vía y la prueba de Kruskal-Wallis en el programa Statgraphics 5.0.

## RESULTADOS

Se estudiaron 10 prematuros entre 28 y 32 semanas de edad gestacional, 16 con edades entre 33 y

36 semanas y 31 neonatos de término. Se detectó un caso cuyos valores de tirosina, 53  $\mu\text{M}$ , excedieron el límite aceptado de normalidad para la técnica empleada, lo que corresponde a un 3.8 % de los prematuros y a un 1.8% del grupo total. En la tabla N° 1 se muestran los valores promedio, la desviación estándar, los intervalos de confianza y los rangos de los tres grupos analizados.

## DISCUSIÓN

La literatura médica nacional es pobre en trabajos sobre el tema de nuestra investigación, a pesar de que una prevalencia del 1.8% como la informada aquí indica que el problema no es despreciable en lo que se refiere a su existencia, en especial si se tiene en cuenta que puede asociarse con la aparición de retardo mental en la infancia (4). La prevalencia detectada se ubica entre los límites indicados por la literatura internacional (2,3,5), e indica, además, la necesidad de establecer programas de tamizaje que aclaren su existencia en otros lugares del país. La técnica no es difícil y puede efectuarse sin gastos exorbitantes (8).

La evaluación posterior del paciente y la determinación de las enzimas involucradas en el metabolismo de la tirosina permitirán saber si se trata de la variante neonatal o de las tirosinemias I o II, en las cuales se detecta un daño metabólico específico y cuadros clínicos definidos (5,6). En nuestro caso, tanto su seguimiento como la historia familiar confirmaron el diagnóstico de la variedad transitoria. En estos pacientes la alimentación materna es

TABLA N° 1

VALORES DE TIROSINEMIA EN 56 NEONATOS  
DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAÚL. MEDELLÍN. 1994

Edad en semanas	Número	Promedio en $\mu\text{M}$	DE	Intervalo de confianza	Rango
28 - 32	10	16.8	6.3	12-21.7	27.5-11.7
33 - 36	16	19.3	7.6	15.7-23	32.0-6.5
37 - 42	31	17.2	7.4	14.6-19.8	32.0-9.0

Los valores promedio ponderados para todo el grupo fueron  $17.7 \pm 7.3 \text{ mM}$ . No se encontraron diferencias significativas en los valores de los distintos grupos ( $p=0.58$ ) ni se demostró una tendencia entre ellos ( $p=0.64$ ).

el mejor tratamiento, ya que la leche inmodificada de vaca o las fórmulas con exceso de proteínas suelen agravar el cuadro clínico (1).

---

## SUMMARY

### NEONATAL TYROSINEMIA

By means of the Udenfriend-Cooper technique, levels of tyrosine were measured in the cord blood of 26 preterm and 31 term infants; the objective was to compare tyrosine concentrations according to gestational age and to detect the presence of neonatal tyrosinemia. A case of this disease was found in an infant with 31 weeks of gestational age; this case represented 3.8% of preterm infants and 1.8% of the total group. Average tyrosine concentration according to age was as follows:  $16.8 \pm 6.3 \mu\text{M}$  in infants under 32 weeks of gestational age;  $19.3 \pm 7.6 \mu\text{M}$  in those between 33 and 36 weeks and  $17.2 \pm 9.4 \mu\text{M}$  in the term infants. Statistic analyses revealed no significant trend or difference between these figures. Average concentration for the total group was  $17.7 \pm 7.3 \mu\text{M}$ . We recommend the establishment of screening programs for the detection of this disorder since it may later lead to neurological complications.

---

## AGRADECIMIENTOS

A la Sra. Aracelly Barrera, Enfermera Jefe de la Sección de Obstetricia del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, y al personal a su cargo, por su valiosa colaboración en la recolección de las muestras de sangre; a las Bacteriólogas María Erlic Vallejo y María Piedad Ochoa por el procesamiento de las mismas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. SCRIVER CR, ROSEMBERG LE. Tyrosine. In: Aminoacid metabolism and its disorders. SCRIVER CR, ROSEMBERG LE, eds. Philadelphia: Saunders, 1973: 338.
2. FERNBACH SA, SUMMONS RF, PEREIRA WE, DUFFIELD AM. Metabolic studies of transient tyrosinemia in premature infants. *Pediatr Res* 1975; 9: 172-175.
3. SCRIVER CR, PERRY TJR, LASLEY L, et al. Neonatal tyrosinemia in the Eskimo. Result of protein polymorphism. *Pediatr Res* 1977; 11: 411-413.
4. MAMUNES P, PRINCE PE, THORNTON NH, HUNT PA, et al. Intellectual deficits after transient tyrosinemia in the term neonate. *Pediatrics* 1976; 57: 675-680.
5. GOLDSMITH L, LAVERGE C. Tyrosinemia and related disorders. In: The metabolic basis of inherited disease. 6th ed. SCRIVER CH. ed. New York: McGraw-Hill, 1989: 547-562.
6. LA DU BN, GJESSING LR. Tyrosinosis and tyrosinemia. In: Metabolic basis of inherited disease. 4th ed. STANBURY JB, WYNGAARDEN JB, FREDERICKSON DS, eds. New York, McGraw-Hill, 1978: 256.
7. McKUSICK VA. The morbid anatomy of human genome. Part III. A review of gene mapping in clinical medicine. *Medicine* 1987; 66: 237-296.
8. UDENFRIEND S, COOPER JR. The chemical estimation of tyrosine and tyramine. *J Biol Chem* 1952; 196: 227-233.



Esta Publicación es  
cortesía de  
Laboratorios ITALMEX