



Projekto vykdytojas:  
VŠĮ Vilniaus universiteto  
ligoninė Santaros klinikos

Finansuojama iš Europos  
regioninės plėtros fondo

[www.esinvesicijos.lt](http://www.esinvesicijos.lt)



Kuriame  
Lietuvos ateitį

2014–2020 metų  
Europos Sąjungos  
fondų investicijų  
veiksmų programa

# **TIROZINEMIJOS DIAGNOSTIKOS, GYDYMO IR STEBĖSENOS METODIKA**

**Rengėjai:**

Prof. Vaidotas Urbonas (Metodikos vadovas)

*Vaikų ligoninės, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialo Pediatrijos skyriaus gydytojas vaikų gastroenterologas*

*Vaikų retų kepenų ligų, parenterinės ir enterinės mitybos kompetencijos centro koordinatorius*

*Vilniaus universitetas Medicinos fakultetas*

Prof. R. Čerkauskienė

*Vaikų ligoninės, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialo Vaikų retų ligų koordinavimo centro vadovė*

*Vilniaus universitetas Medicinos fakultetas*

Dr. B. Skerlienė

*Vaikų ligoninės, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialo Vaikų neurologijos skyriaus vaikų ligų gydytoja*

*Lizosominių kaupimo ligų kompetencijos centro ir Vaikų retų kepenų ligų, parenterinės ir enterinės mitybos kompetencijos centro gydytoja ekspertė*

Gyd. rez. V. Sutkus

*Vaikų ligoninės, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialo Vaikų retų ligų koordinavimo centro medicinos gydytojas*

*Vilniaus universitetas Medicinos fakultetas*

**Recenzantai:**

Prof. Vytautas Usonis

*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*

Doc. Rūta Kučinskienė

*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto Medicinos fakultetas*

*Lietuvos pediatrų draugija*

**Patvirtinta:**

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto 2019 m. gegužės 7 d. Tarybos posėdyje, protokolas Nr. (1.1.) 150000-TP-6

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakulteto 2019 m. rugsėjo 5 d. Tarybos posėdyje, protokolas Nr. 69

# Turinys

<b>1. Bendroji dalis</b> .....	<b>4</b>
<b>1.1. Trumpiniai</b> .....	<b>4</b>
<b>1.2. Ligos pavadinimas</b> .....	<b>4</b>
<b>2. Trumpas aprašas apie ligą</b> .....	<b>5</b>
<b>2.1. Apibrėžimas</b> .....	<b>5</b>
<b>2.2. Paplitimas</b> .....	<b>5</b>
<b>2.3. Etiologija ir patogenezė</b> .....	<b>5</b>
<b>2.4. Klinikiniai TR1 požymiai</b> .....	<b>6</b>
<b>3. Ligos diagnostika</b> .....	<b>8</b>
<b>3.1. Diagnostiniai tyrimai</b> .....	<b>8</b>
<b>3.1.1. Reikalavimai sukcinilacetono mėginio surinkimui ir transportavimui</b> .....	<b>9</b>
<b>3.2. Diagnostikos algoritmas</b> .....	<b>10</b>
<b>3.3. Diferencinė diagnostika</b> .....	<b>10</b>
<b>3.3.1. Paveldima tirozinemija 2 tipo (TR2) (TLK-10-AM kodas: E70.2; ORPHA:28378)</b> .....	<b>11</b>
<b>3.3.2. Paveldima tirozinemija 3 tipo (TR3) (TLK-10-AM kodas: E70.2; ORPHA:69723)</b> .....	<b>11</b>
<b>3.3.3. Haukinzinurija (TLK-10-AM kodas E70.2, ORPHA:2118)</b> .....	<b>12</b>
<b>4. Ligos gydymas</b> .....	<b>13</b>
<b>4.1. Ligos gydymo metodai</b> .....	<b>13</b>
<b>4.2. Medikamentinis gydymas (nitizinonas)</b> .....	<b>13</b>
<b>4.2.1. Nitizinono dozavimas</b> .....	<b>14</b>
<b>4.2.2. Nitizinono vartojimas</b> .....	<b>14</b>
<b>4.2.3. Nitizinono gydymo efektyvumas</b> .....	<b>14</b>
<b>4.2.4. Nitizinono šalutinis poveikis</b> .....	<b>14</b>
<b>4.2.5. Nitizinono skyrimo kontraindikacijos</b> .....	<b>15</b>
<b>4.2.6. Nėštumas ir nitizinonas</b> .....	<b>15</b>
<b>4.2.7. Žindymas ir nitizinonas</b> .....	<b>15</b>
<b>4.2.8. Nitizinono išleidimo formos</b> .....	<b>15</b>
<b>4.3. Dietoterapija</b> .....	<b>15</b>
<b>4.4. Kepenų transplantacija</b> .....	<b>15</b>
<b>4.5. Naujagimių atranka</b> .....	<b>15</b>
<b>5. Paciento ilgalaikė stebėseną</b> .....	<b>16</b>
<b>5.1. Stebėjimas taikant ilgalaikį gydymą NTBC ir dieta</b> .....	<b>16</b>
<b>5.2. Kepenų transplantacijos indikacijos gydant NTBC</b> .....	<b>16</b>
<b>5.3. Stebėjimas po kepenų transplantacijos</b> .....	<b>17</b>
<b>6. Literatūra</b> .....	<b>18</b>

# 1.BENDROJI DALIS

## 1.1. Trumpiniai

4-HPPD – 4-hidroksifenilpiruvato dioksigenazė  
5-ALA – 5-aminolevulino rūgštis  
ADTL–aktyvintas dalinis tromboplastino laikas  
AFP – alfa fetoproteinas  
ALT – alaninaminotransferazė  
AST – aspartataminotransferazė  
BKT – bendras kraujo tyrimas  
CMV – citomegalovirusas  
EDTA – etilendiaminotetraacto rūgštis  
FAA –fumarilacetoacetatas  
FAH – fumarilacetoacetatohidrolazė  
GGT – gamagliutamilttransferazė  
HCK – hepatoceliulinė karcinoma  
HGD –homogentizatodioksigenazė  
HLH – hemofagocitinėlimfocitocitozė  
4-HFPD– 4-hidroksifenilpiruvato dioksigenazė  
INR – tarptautinis normalizuotas santykis  
KFN – kepenų funkcijos nepakankamumas  
KMP – kardiomiopatija  
KT – kompiuterinė tomografija  
MRT – magnetinio rezonanso tyrimas  
NTBC–nitizinas (2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)cikloheksano 1-, 3-dionas)  
PT – protrombino laikas  
SA – sukcinilacetonas  
ŠF – šarminė fosfatazė  
TAT –tirozinaminotransferazė  
TFR – tubulinė fosfatų reabsorbcija  
TR1 – 1 tipo tirozinemija

## 1.2. Ligos pavadinimas (TLK-10-AM KODAS, ORPHA KODAS)

### 1 tipo tirozinemija

TLK-10-AM kodas: E70.2.

ORPHA kodas: 882

## 2. TRUMPAS APRAŠAS APIE LIGĄ

### 2.1. Apibėžimas

1 tipo tirozinemija (TR1), tai autosominiu recesyviniu būdu paveldima tirozino apykaitos liga, pasireiškianti progresuojančiu kepenų pažeidimu, inkstų tubuline disfunkcija, porfiriją primenančiomis neurologinėmis krizėmis.

### 2.2. Paplitimas

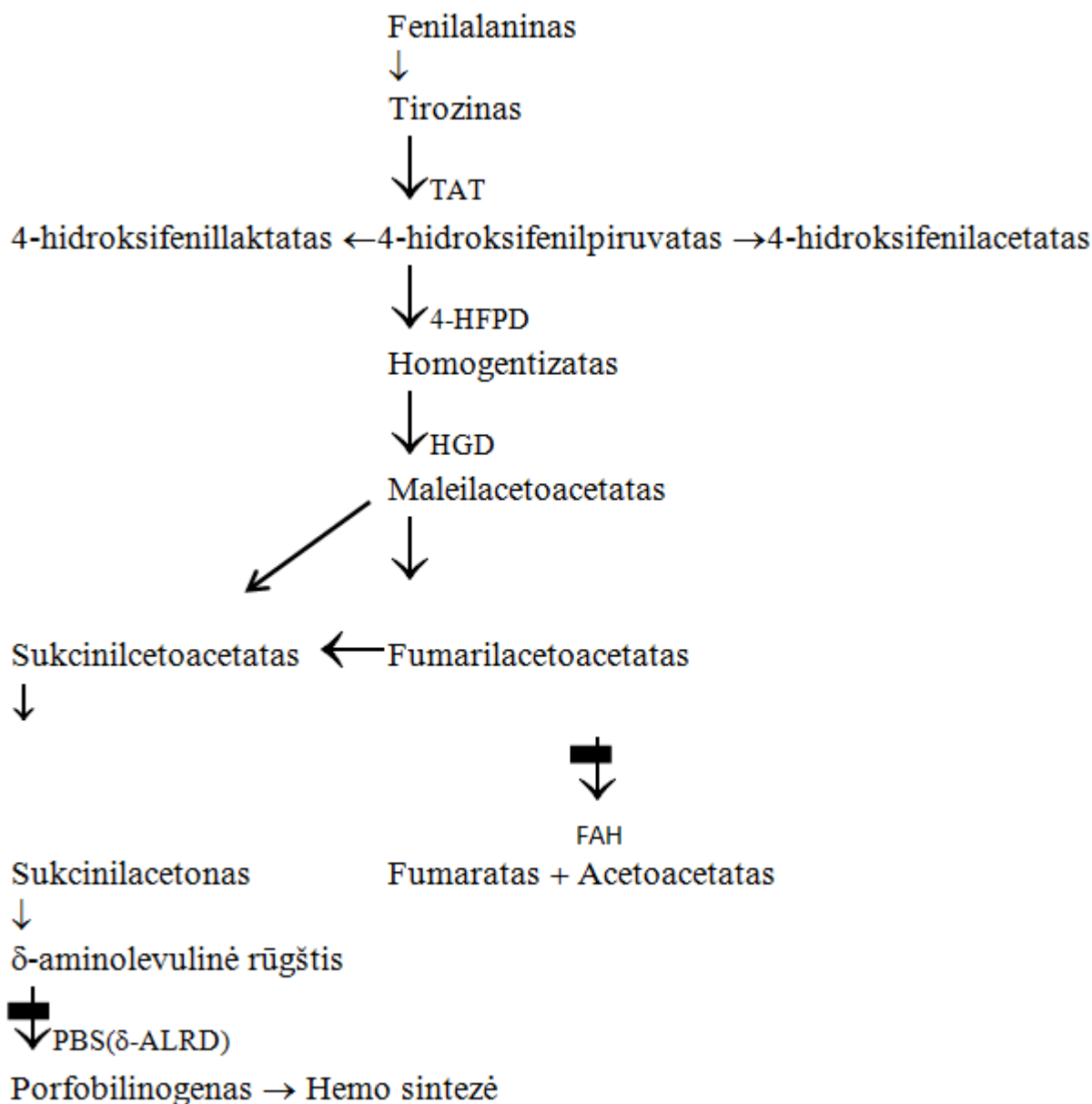
Ligos paplitimas yra nežinomas. Dėl savo retumo TR1 yra mažai žinoma ir gali likti neatpažinta, jei neatliekamas visuotinis naujagimių tikrinimas dėl šios patologijos. Apskaičiuota, kad dėl savo klinikinės simptomatikos ir eigos ypatumų liga atpažįstama mažiau, nei pusei visų ja sergančių ligonių. Šalyse, kuriose neatliekamas visuotinis naujagimių tikrinimas dėl TR1, ja gali sirgti maždaug 1 iš 100 000 – 120 000 gyvų gimusių. Skandinavijos šalyse ja gali sirgti 1 iš 74 000, Suomijoje – 1 iš 60 000, Kanados Kvebeko provincijoje – 1 iš 16 000, Kvebeko provincijos Saguenay-LacSaint-Jeanregione – 1 iš 1 846 naujagimių. Lietuvoje 2000 m. pirmąkart diagnozuota ir pradėta gydyti TR1. Nuo to laiko ši liga nustatyta trimis ligoniams. Dviems iš jų atlikta kepenų transplantacija ir po jos specifinio gydymo nebereikia.

### 2.3. Etiologija ir patogenezė

Amino rūgštis tirozino į organizmą patenka su maistu, taip pat jo susidaro organizme iš fenilalanino. Tirozino skilimas didžia dalimi vyksta kepenų ląstelių citozolyje, dalyvaujant penkiems fermentams (1 pav.). Tirozino skilime pirmosios reakcijos metu dalyvauja citozoliotirozinaminotransferazė (TAT), iš tirozino susidarant 4-hidroksifenilpiruvatui; antrosios reakcijos metu, dalyvaujant fermentui 4-hidroksifenilpiruvato dioksigenazei (4-HFPD), susidaro homogentizatas; trečiosios reakcijos metu dalyvaujant homogentizatioksiogenazei (HGD), susidaro maleilacetoacetatas (MAA) ir fumarilacetoacetatas (FAA); paskutiniosios reakcijos metu, dalyvaujant fermentui fumarilacetoacetatohidrolazei (FAH), FAA suskyla iki fumarato ir acetoacetato.

HT1 išsivysto dėl įgimtos fermento FAH stokos, kurią sąlygoja 15 chromosomoje esančio *FAH* geno mutacijos. Žinoma daugiau kaip 40 ligą sukeliančių mutacijų. Yra nustatytos dažniausios mutacijos, būdingos atskiroms etninėms grupėms. Šiaurės Europos šalyse dažniausia yra c.1062+5G>A (IVS 12+5 G>A) mutacija. Esant fermento FAH stokai, kaupiasi toksiškai kepenų ir inkstų ląsteles veikiantys tarpiniai tirozino skilimo metabolitai FAA, MAA ir kiti. FAH stokos metu iš FAA ir MAA taip pat susidaro didesni, nei normoje, kiekiai sukcinilacetoacetato (SAA), kuris po dekarboksilinimo virsta atitinkamai didesniais kiekiais sukcinilacetono (SA). SA slopina dviejų fermentų veiklą: 1) dėl fermento 4-HPD aktyvumo slopinimo išsivysto antrinė šio fermento stoka ir didėja tirozino koncentracija kraujo plazmoje, 2) dėl fermento porfobilinogenosintazės (PBS) ( $\delta$ -aminolevulinės rūgštis dehidratazė,  $\delta$ -ALRD) slopinimo sutrinka hemo sintezė, padidėja  $\delta$ -aminolevulinės rūgštis ( $\delta$ -ALR) koncentracija, vystosi neurologinės krizės, primenančios ūminės hepatinėsporfirijos metu išsivystančią simptomatiką.

**1 pav.** Tirozino katabolizme dalyvaujantys fermentai ir susidaranti medžiagos



Fermento defektą žymi pastoriotos juodos linijos.

## 2.4. Klinikiniai TR1 požymiai

TR1 būdingas platus kliniškas spektras. Liga gali pasireikšti bet kuriuo laikotarpiu nuo kūdikystės iki suaugusių amžiaus. Ligos sunkumas koreliuoja su amžiumi, ligos pasireiškimo metu. Skiriamos ūminė, poūmė ir lėtinė ligos formos, nors ribos tarp jų nėra aiškios, ir net toje pačioje šeimoje sergantys asmenys gali turėti skirtingas TR1 formas.

Ūminė forma laikoma pačia dažniausia ir sunkiausia TR1 forma. Jos metu liga pasireiškia naujagimystėje, pirmųjų gyvenimo mėnesių (0-2 mėn.) laikotarpiu sunkaus kepenų funkcijos nepakankamumo (KFN) požymiais: vėmimu, diarėja, gelta, hipoglikemija, edema ir ascitu dėl hipoalbuminemijos ir ypač, hemoraginės diatezės požymiais. Nors ūminės TR1 formos pasireiškia KFN požymiais, tačiau net ir sunkiai segančių ligonių gelta yra vidutinio laipsnio; be to, transaminazių aktyvumas retai būna labai padidėjęs. TR1 būdingi dideli kraujo krešėjimo sistemos pokyčiai. Kraujo krešėjimo rodikliai gali būti labai pakitę, o kiti kepenų

pažeidimo požymiai gali būti visai menki. Ūminės ligos metu dažnai išsivysto sepsis. Dėl tubulinės inkstų disfunkcijos ligoniams gali anksti pasirodyti hipofosfateminio rachito požymių.

Ligai manifestuojant kūdikystėje arba vaikystėje, liga gali pasireikšti poūme forma: KFN, rachito požymiais arba ne tokia specifine simptomatika, kaip polinkis į kraujavimus, augimo sutrikimas, hepatomegalija, hepatosplenomegalija.

Lėtinių formų simptomai yra švelnesni. Gali būti tik nedidelio laipsnio kepenų padidėjimas, nežymus augimo atsilikimas ir subklinikinis rachitas. Apie polinkį į kraujavimus kartais galima sužinoti tik atidžiai apklausiant. Kai kurių ligonių kepenų ligos požymiai yra labai menki, o kepenų pažeidimas išaiškėja po kruopštaus biocheminio ar kepenų vaizdo ištyrimo. Ultragarsinio tyrimo metu galima pamatyti, kad kepenų struktūra yra pakitusi, tačiau šiuo metodu nevisada galima nustatyti visus diagnostiškai reikšmingus sutrikimus. Daugeliui ligonių, bet ne visiems, sergantiems lėtine TR1, susiformuoja tubulinė inkstų disfunkcija ir rachitas. Gali būti stebima nefromegalija ir nefrokalcinozė. Kai kuriems ligoniams išsivysto inkstų tranplantacijos reikalaujantis inkstų funkcijos nepakankamumas. Kai kuriems ligoniams, sergantiems lėtine TR1 forma, kai nėra rachito požymių, o pastebimi tik pavieniai (jei iš viso pastebimi) kepenų pažeidimo požymiai, liga nediagnozuojama tol, kol neišsivysto akivaizdi kepenų cirozė ar hepatoceliulinė karcinoma (HCK). HCK yra pagrindinė visų TR1 formų komplikacija net tiems ligoniams, kuriems buvo tik pavienių kepenų pažeidimo požymių. HCK gali išsivystyti kūdikystėje, bet dažniausiai – vėlyvoje vaikystėje arba paauglystėje.

Ligos eigą dažnai komplikuoja TR1 būdingos neurologinės krizės. Jas dažniausiai provokuoja interkurentinės infekcinės ligos. Krizės gali būti sunkios, būdingi pilvo skausmai, imituojantys ūminę chirurginę patologiją. Jų metu taip pat pasireiškia skausminga periferinė polineuropatija su raumenų silpnumu arba ūminė progresuojanti kylančioji motorinė neuropatija, dėl kurios gali reikėti dirbtinės plaučių ventiliacijos dėl kvėpavimo funkcijos sutrikimo. Dėl katecholaminų apykaitos sutrikimo ir autonominės nervų sistemos pažeidimo gali padidėti arterinis kraujospūdis, vystytis kardiomiopatija. Labai retais atvejais pati liga vaikams gali prasidėti nuo neurologinių krizių arba besikartojančių polineuropatijos priepuolių. Nervų sistemos pažeidimo priepuoliai būna panašūs į kitos labai retos paveldimos medžiagų apykaitos ligos - ūminės intermituojančiosporfirijos, atakas.

## 3. LIGOS DIAGNOSTIKA

### 3.1. Diagnostiniai tyrimai

Ligoniams nustatoma įvairaus laipsnio kepenų ląstelių pažeidimo, kepenų sintetinės funkcijos nepakankamumo biocheminių pokyčių (1 lentelė). Būna ženklūs nuo vitamino K priklausančių krešėjimo rodiklių pokyčiai ūminiais ligos atvejais, taip pat dažnai ir ligoniams, sergantiems lėtinėmis ligos formomis. Ligoniams, kurių kiti kepenų fermentai yra normalūs, gali būti randami padidėję gamaglutamiltransferazės (GGT) ir/arba šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumas.

Dažnai ūmine forma sergančių ligonių kraujyje nustatoma stipriai padidėjusi alfa fetoproteino (AFP) koncentracija, bet ji gali būti normali sergantiems lėtine forma.

Esant tubulopatijai, gali būti pastebimi visi Fanconi sindromui būdingi laboratoriniai pokyčiai: hiperaminoacidurija, gliukozurija ir hiperfosfaturija. Ultragarso tyrimo metu gali būti aptinkama nefromegalija, nefrokalcinozė.

Kiti biocheminiai pokyčiai: kraujyje būna padidėjusi tirozino koncentracija, ūminės formos atveju padidėja ir metionino koncentracija. Tirozino ir metionino koncentracijos gali būti padidintos bet kokios kilmės kepenų funkcijos nepakankamumo atveju, dėl ko hipertirozinemija nėra patognominis TR1 požymis.

Šlapime dažnai esti didelės 4-HFP ir 4-hidroksifenilaktato (4-HFL) koncentracijos. Šie pokyčiai taip pat nėra patognominiai TR1 požymiai.

**Patognominis TR1 laboratorinis rodiklis yra padidėjusi SA koncentracija** šlapime, kraujo plazmoje arba sausame kraujo laše (atliekama Medicininės genetikos centre, Vilniuje). Sukcinalacetono koncentracijai esant normos ribose TR1 diagnozė negalima (2 lentelė). Kai kuriems ligoniams, sergantiems TR1, kaupiasi tik maži SA kiekiai. Labai mažus SA kiekius šlapime ir kraujo plazmoje galima nustatyti tik taikant jautrų tyrimo metodą.

Tais atvejais, kai SA koncentracijos padidėjimas yra ribinis, diagnozei patvirtinti reikia atlikti geno mutacijų tyrimus (atliekama Medicininės genetikos centre, Vilniuje) arba nustatyti FAH aktyvumą limfocituose arba fibroblastuose. Tačiau TR1 diagnozė neturėtų būti grindžiama remiantis vien FAH aktyvumo tyrimo išvadomis, nes sveikiems individams pasitaiko genetinis variantas, lemiantis žemą, panašų į sergančiųjų fermento aktyvumo lygį, FAH aktyvumą fibroblastuose ir limfocituose. FAH aktyvumo tyrimas kepenų audinyje taip pat gali klaidinti.

#### Lentelė 1. Požymiai ir rodikliai, leidžiantys įtarti TR1

##### Klinikiniai požymiai

1. Mitybos sutrikimas, maisto atpylimai, vėmimai, fizinio vystymosi atsilikimas, nuovargis
2. Hepatomegalija; didelis pilvas.
3. Polinkis į kraujavimą
4. Pilvo skausmų priepuoliai; galūnių skausmai; priepuoliai su arterinė hipertenzija, pilvo ir galūnių skausmais; sulėtėjęs motorinis vystymasis; klinikiniai polineuropatijos požymiai.
5. Rachitas

##### Biocheminiai ir instrumentiniai požymiai

##### Kepenų pažeidimas

1. Kepenų funkcijos nepakankamumo laboratoriniai rodikliai. Kepenų funkcijos nepakankamumo rodiklių ypatumai:
  - a. krešėjimo faktorių (protrombino laikas, dalinis aktyvuotas tromboplastino laikas (DATL), fibrinogenas) pokyčiai yra svarbiausi KFN biocheminiai rodikliai, leidžiantys įtarti TR1;
  - b. kepenų sintetinės funkcijos sutrikimo požymiai gali būti didesni, nei hepatocitų citolizės: albumino ir gliukozės koncentracijų pokyčiai gali būti didesni, nei transaminazių ir bilirubino;
  - c. amoniakokontcentracijos padidėjimas dažniausiai yra nedidelis;
  - d. GGT ir/arba ŠF koncentracijų padidėjimas
2. Padidėjusios tirozino, metioninokontcentracijos kraujyje; šlapime tirozilurija (tirozinas, 4-HFP, 4-HFL) (3 lentelė).



3. Padidėjusi AFP koncentracija.

4. Kepenų dydžio ir audinio struktūros pokyčiai, kepenų mazgeliai ultragarsinio tyrimo metu.

#### Inkstų pažeidimas

1. Inkstų kanalėlių pažeidimas:

a. sumažėjusios fosforo (ir kalcio) koncentracijos kraujyje;

b. gali būti sumažėjusi gliukozės koncentracija kraujyje;

c. gali būti sumažėjusi bikarbonatų koncentracija kraujyje;

d. šlapime gali būti ženkliai nespecifinė aminoacidurija.

2. Nefromegalija, nefrokalcinozė ultragarsinio tyrimo metu.

3. Rachito požymiai kaulų rentgenogramose.

#### **Lentelė 2. TR1 diagnostiniai rodikliai**

1. Padidėjusi SA koncentracija šlapime ir/arba kraujyje yra patognominis TR1 diagnostinis rodiklis.

2. *FAH* geno mutacijos.

3. Sumažėjęs fermento FAH aktyvumas limfocituose arba fibroblastuose, tačiau vien šiuo rodikliu grįsti diagnozės negalima. Fermento FAH aktyvumo tyrimai kepenų audinyje taip pat yra mažiau tikslūs: rastas normalus aktyvumas dar neleidžia atmesti TR1 diagnozės.

### **3.1.1. Reikalavimai sukcinilacetono mėginio surinkimui ir transportavimui**

Šlapimo mėginys:

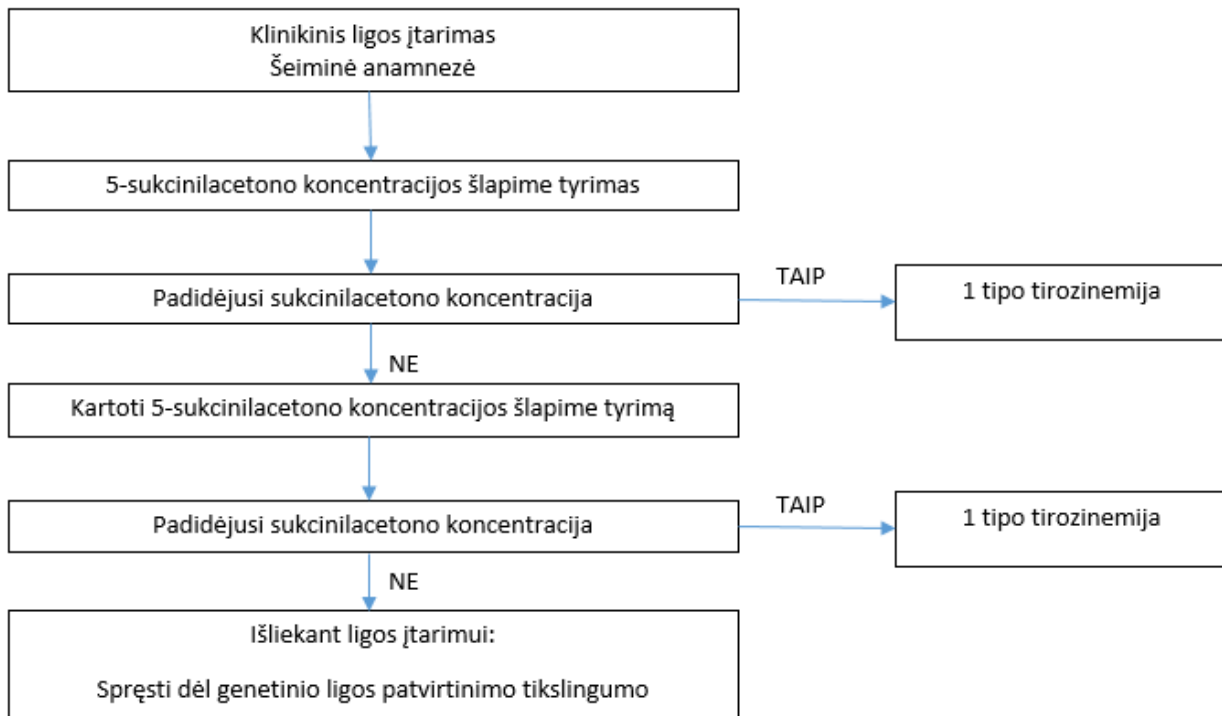
- Mėginys surenkamas į sterilų indelį šlapimui.
- Minimalus mėginio tūris priklauso nuo kreatinino koncentracijos šlapime. Rekomenduojama surinkti bent 5 ml.
- Geriausiai tinkamas rytinis šlapimas
- Mėginys iškart gabenamas į laboratoriją tyrimo atlikimui arba užšaldomas iki  $-20^{\circ}\text{C}$ , tokiu atveju jis išlieka tinkamas naudoti iki 3 mėn.

Sauso kraujo mėginys:

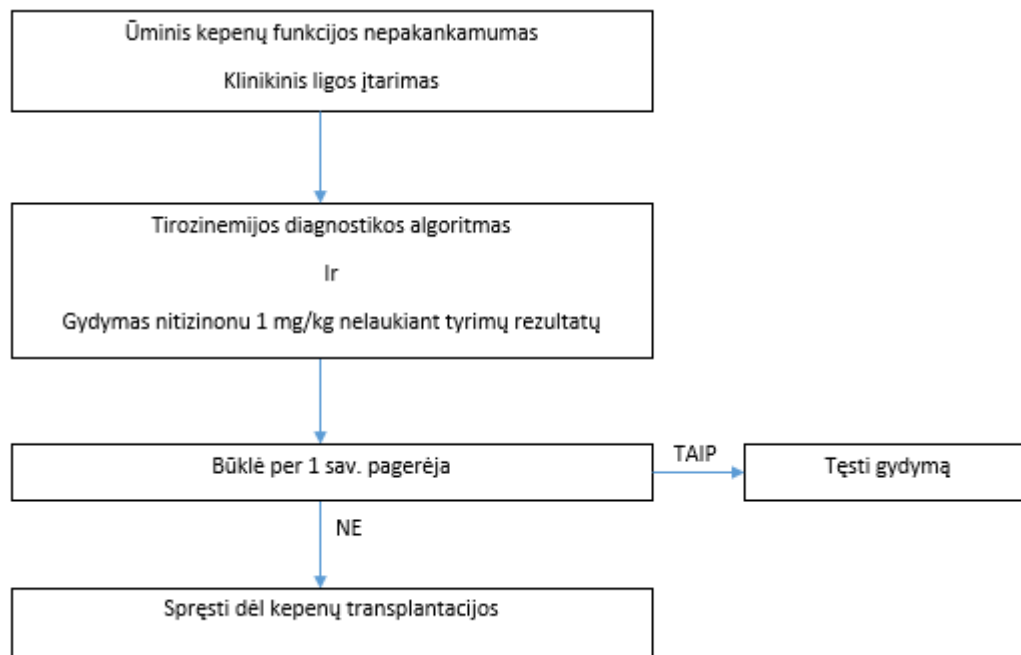
- Mėginys surenkamas ant Guthrie kortelės.
- Turi būti užpildyti bent 2 skrituliukai.
- Renkant mėginį negalima naudoti priemonių, kuriose yra EDTA.
- Neišdžiūvusio mėginio negalima dėti ant kitų sauso kraujo mėginių.
- Mėginys džiovinamas horizontalioje padėtyje 2-3 valandas kambario temperatūroje, apsaugotas nuo tiesioginių saulės spindulių.
- Mėginys gabenamas kambario temperatūroje.

## 3.2. Diagnostikos algoritmas

2 pav. TR1 diagnostikos algoritmas



3 pav. Diagnostikos ir gydymo algoritmas esant ūminiam kepenų nepakankamumui



## 3.3. Diferencinė diagnostika

Hipertirozinemija gali būti stebima bet kokios kilmės kepenų funkcijos sutrikimo metu, todėl hipertirozinemija nėra laikoma TR1 patognominiu diagnostiniu rodikliu. Taip pat hipertirozinemija stebima kitų būklių metu, tokių, kaip tranzitorinė naujagimių hipertirozinemija.

Be TR1 yra žinomos dar kelios paveldimos tirozino skilimo arba katabolizmo ligos. Tai 2 ir 3 tipo paveldimos tirozinemijos ir haukinzinurija, kurios yra svarbios TR1 diferencinėje diagnostikoje, kadangi jų metu randama

hipertirozinemija. Į šių ligų simptomatiką taip pat atsižvelgiama, kai TR1 sergantys ligoniai yra gydomi nitizinsonu. Skiriant nitizinsoną TR1 ligonių kraujyje padidėja tirozino koncentracija, todėl TR1 ligoniams rekomenduojama laikytis dietos su sumažintu tirozino ir fenilalanino kiekiu maiste, kad neišsivystytų tokios komplikacijos, kaip sergant kitomis paveldimomis tirozinokatabolizmo ligomis.

Yra dar viena tirozinokatabolizmo liga – alkaptonurija, tačiau jos metu hipertirozinemijos nebūna. Ji šiose metodinėse rekomendacijose minima dėl to, kad jos gydymui gali būti skiriamas nitizinsonas, kaip ir TR1.

### **3.3.1.Paveldima tirozinemija 2 tipo (TR2) (TLK-10-AM kodas: E70.2; ORPHA:28378)**

Sinonimai: Richner-Hanhart sindromas; delnų ir padų keratozės-ragenos distrofijos sindromas; akių ir odos (okulokutaninė) tirozinemija; tirozinemija dėl tirozinoaminotransferazės stokos; tirozinemija dėl TAT stokos. TR2 yra autosominiurecesyvinio būdu paveldima liga, kuri išsivysto dėl kepenų fermento TAT stokos. TAT fermento stoka lemia TAT geno, esančio 16 chromosomoje (16q22.2), mutacijos.

TR2 yra labai reta liga (pasitaiko 1<1000 000), literatūroje aprašyta iki 150 ligos atvejų, daugiausia tarp Arabų ir Viduržemio jūros šalių gyventojų.

Ligai būdinga hipertirozinemija, akių, odos ir centrinės nervų sistemos pažeidimai. Liga dažniausiai pasireiškia kūdikystėje keratito požymiais. Tirozinas yra viena iš blogiausiai tirpstančių aminorūgščių ir precipitacijos metu sudaro kristalus, dėl ko vystosi uždegiminis atsakas ragenoje. Akis skauda, jos parausta, bijo šviesos, ašaroja, ragenos gali išopėti ir priminti herpetiforminį pažeidimą, vystosi randai, sutrinka regėjimas. Tuo pačiu metu arba dažniausiai vyresniame nei vienerių metų amžiuje, atsiranda ir hiperkeratozės požymiai. Delnų ir padų odoje pradeda atsirasti neniežtinys skausmingi aiškiai riboti nuospaudas primenantys hiperkeratozės židiniai, ligos eigoje jų daugėja, židiniai gali išopėti. Hiperkeratozę dažniausiai lydi hiperhidrozė. Kai kuriais atvejais gali būti pažeidžiama tik oda. Centrinės nervų sistemos pažeidimo požymiais gali būti elgesio sutrikimas, nistagmas, tremoras, ataksija, traukuliai. Maždaug pusei ligonių sutrinka intelekto vystymasis. Nervų sistemos pažeidimas tiesiogiai koreliuoja su hipertirozinemijos lygiu. Kai kuriais atvejais nustatoma tik hipertirozinemija. TR2 sergančiai moteriai pastojus, jos hipertirozinemija gali sąlygoti sunkų vaisiaus vystymosi sutrikimą.

TR2 diagnozuojama, nustatius ženkliai padidėjusią (800->2000 mmol/l) tirozinokoncentraciją kraujo plazmoje taip pat tiroziluriją (padidėjusi 4-hidroksifenilpiruvato, 4-hidroksifenilaktato, 4-hidroksifenilacetato, N-acetiltirozinoekskrecija šlapime).

Liga gydoma, ribojant fenilalanino ir tirozino kiekį maiste.

### **3.3.2.Paveldima tirozinemija 3 tipo (TR3) (TLK-10-AM kodas: E70.2; ORPHA:69723)**

Sinonimai: tirozinemija dėl 4-hidroksifenilpiruvato dioksigenazės (4-HFPD)stokos; tirozinemija dėl 4-hidroksifenilpiruvato oksidazės stokos.

TR3 yra autosominiurecesyvinio būdu paveldima liga. TR3 išsivysto dėl fermento 4-HFPD stokos, kurią sąlygoja HPD geno, esančio 12 chromosomoje (12q24.31), mutacijos. TR3 yra rečiausiai pasitaikantis paveldimas tirozino skilimo defektas. Literatūroje aprašyta mažiau, nei dvidešimt šios ligos klinikinių atvejų. Liga gali nepasireikšti jokiais klinikiniais požymiais arba nustatoma neurologinė simptomatika: psichomotorinės raidos atsilikimas, protinis atsilikimas, ataksija, ūmi intermituojanti ataksija, mieguistumas, traukuliai, padidintas naujagimio CNS dirglumas. Kepenys nepažeidžiamos, tačiau vienam naujagimiui stebėtas naujagimių hepatitas.

Laboratorinių tyrimų metu nustatoma hipertirozinemija ir ženkli tirozilurija.

Gydymui rekomenduojama laikytis dietos, ribojant fenilalaniną ir tiroziną maiste.

### 3.3.3. Haukinzinurija (TLK-10-AM kodas E70.2, ORPHA:2118)

Sinonimai: 4-HFPD stoka, 4-alfa-hidroksifenilpiruvato hidroksilazės stoka, 4-hidroksifenilpiruvato diaksoigenazės stoka.

Ligą sukelia fermento 4-HFPD struktūros ir aktyvumo pokyčiai, kaip ir TIR3, tačiau *HPD* geno, esančio 12 chromosomoje (12q24.31) mutacija yra heterozigotinė, dėl ko liga paveldima autosominiu dominantiniu būdu. Haukinzinurija yra labai reta liga (paplitimas  $1 < 1000\ 000$ ).

Pirmieji ligos požymiai pasireiškia pirmaisiais amžiaus metais, kai naujagimis arba kūdikis nustoja žindyti ir pradeda maitinti karvės pienu arba mišiniais. Ligonis nustoja augti, tampa dirglus, padažnėja kvėpavimas, pradeda atpilti maistą, vemia, plaukai ploni, reti, šiurkštūs, gali išsivystyti hepatomegalija, raumenų hipotonija, mažakraujystė su žemu hemoglobino kiekiu, sferocitoze, polichromazija, nustatoma pastovi metabolinė acidozė. Kraujo plazmoje tirozino koncentracija yra vidutiniškai padidėjusi arba normali, šlapime nustatoma tirozilurija (4-hidroksifenilpiruvatas, 4-hidroksifenilacetoacetatas, 4-hidroksifenilaktatas šlapime).

Liga diagnozuojama šlapime nustatant 4-hidroksifenilpiruvato metabolitą aminorūgštį haukinziną.

Gydymui skiriant askorbo rūgštį ir, svarbiausia, dietą su sumažintu baltymų kiekiu, ypač ribojant tiroziną ir fenilalaniną maiste, kūdikiai greitai atgauna svorį, pradeda augti, išnyksta acidozė. Pasiekus vienerių metų amžių ir pagerėjus organizmo tolerancijai fenilalaninui ir tirozinui, ligos požymiai nyksta ir liga praeina savaime, nepalikdama blogų pasekmių, nepaisant pastoviai nustatomos haukinzinurijos.

Hipertirozinemijos ypatumai ir diagnostikai svarbūs laboratoriniai pokyčiai tirozino paveldimų katabolizmo sutrikimo metu pateikta pateikta 3 lentelėje.

#### **Lentelė 3.** Hipertirozinemijos lygis ir sukcinilacetono koncentracija paveldimų tirozinokatabolizmo sutrikimų metu

Adaptuota pagal: Holme E. Disorders of tyrosine degradation. In: Physician's Guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases, 2nd ed., eds. Blau et al. Springer, 2003. - p. 141-153.

Liga	Tyr(p) μmol/l	SA(p) μmol/l	SA(š) mmol/mol kreatinino	Haukinzinas(š) mmol/mol kreatinino
TR1	150-1300	0,5->100	0,5 - >1000	neaptinkama
TR2	800->2000	<0,1	<1	neaptinkama
TR3	500-1200	<0,1	<1	neaptinkama
Haukinzinurija	N – vidutiniškai padidėjusi	-	<1	200 - 2000

TR1 – 1 tipo tirozinemija; TR2 – 2 tipo tirozinemija; TR3 – 3 tipo tirozinemija; Tyr – tirozinas; Met – metioninas; SA – sukcinilacetonas; δ-ALR – delta-amino levulino rūgštis; p – kraujo plazma; e – eritrocitai; š – šlapimas (vienkartinis); N – norma.

## 4. LIGOS GYDYMAS

### 4.1. Ligos gydymo metodai

1 tipo tirozinemijos gydymas:

1. Medikamentinis gydymas (nitizinonas)
2. Dietoterapija (nevirtoti tirozino ir fenilalanino)
3. Kepenų transplantacija (esant komplikacijoms)

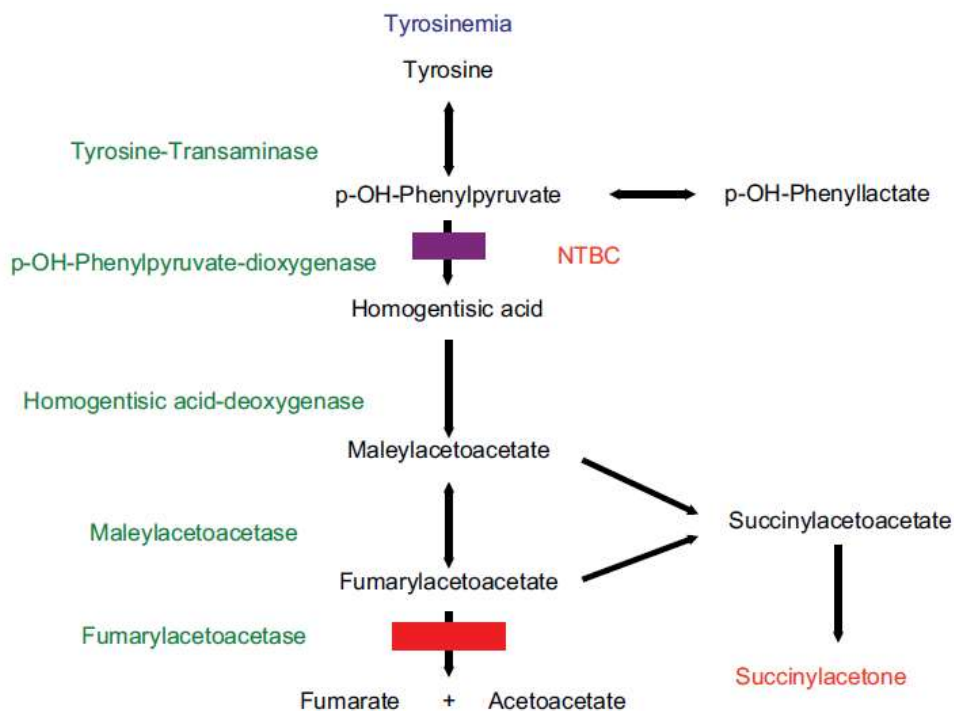
### 4.2. Medikamentinis gydymas (nitizinonas)

Efektyviausias 1 tipo tirozinemijos gydymas – medikamentinis, kuris skiriamas visą gyvenimą, jei netransplantuojamos kepenys. Šiuo metu naudojamas vienintelis vaistas, kurio farmakologinis pavadinimas nitizinonas, dar kitaip vadinamas 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)cikloheksano 1-, 3-dionu, sutrumpintai NTBC. Jis blokuoja fermentą 4-hidroksifenilpiruvatodiosigenazę (4 pav.), neleisdamas susidaryti toksiniams tirozino apykaitos metabolitams: maleilacetoacetatui (maleylacetoacetate), fumarilacetoacetatui (fumarylacetoacetate), sukcinilacetonui (succinylacetone). Pastarasis naudojamas 1 tipo tirozinemijos diagnostikai ir gydymo efektyvumo įvertinimui.

Nitizinonas pradėtas naudoti 1 tipotirozinemijos gydymui 1991m. Švedijoje (S.Lindstedt, K.Holmes), užregistruotas – JAV maisto ir vaistų agentūros (FDA) 2002m., o Europos medicinos agentūros (EMA) 2005m. Pradžioje šis vaistas buvo atrastas kaip augalų ir piktžolių augimą stabdantis chemikalas ir tik vėliau buvo pritaikytas HT-1 gydymui.

Nitizinono veikimo pusperiodis 54 val. sveikiems suaugusiems ir 25 val. 2-6m. vaikams sergantiems 1 tipo tirozinemija, todėl pakanka skirti vieną kartą per parą, retais atvejais ar gydymo pradžioje du kartus per parą. Vaisto efektyvumas priklauso nuo jo dozės.

**4 pav.** Nitizinono veikimo mechanizmas.



### 4.2.1. Nitizinono dozavimas

Rekomenduojama paros dozė 1-2 mg/kg/p. Vaistas pradamas skirti įtarus HT-1 diagnozę, idealiu atveju gydymas pradamas iki 1-2 mėn. amžiaus (mažesnė rizika kepenų transplantacijai ateityje).

Pradinė dozė po 0,5 mg/kg du kartus per parą. Jei šlapime SA, ALA, eritrocitų porfobilinogeno (PBG)-sintazės aktyvumas netampa normalus per 1 mėn. dozė padidinama iki 1,5 mg/kg/p, o jei ši dozė per 3 mėn. nenormalizuoja SA, ALA, eritrocitų porfobilinogeno (PBG)-sintazės aktyvumo, dozė padidinama iki maksimalios 2 mg/kg/p.

Paros dozę galima skirti per vieną kartą, jei vaikų kraujo serume bei šlapime nerandama sukcinilacetono po ne mažiau kaip 4 savaitių gydymo nitizinonu nekeičiant dozės.

Esant reikalui dozė koreguojama pagal biocheminį (sukcinilacetono, tirozino kiekį, rečiau pagal 5-aminolevulinato (ALA) koncentraciją šlapime ir eritrocitų porfobilinogeno (PBG)-sintazės aktyvumą) ir/ar klinikinį atsaką. Aprašyti atvejai, kuomet 0,3 mg/kg/p dozė irgi buvo efektyvi – nerasta sukcinilacetono.

Galima nustatyti nitizinono koncentraciją kraujo plazmoje, ji turėtų būti  $\geq 50$   $\mu\text{mol/l}$ .

Maksimali vaisto koncentracija kraujyje išgėrus kapsules po 3,5 val., o po geriamos suspensijos po 15 min.

Kraujyje >95% nitizinono yra susijungęs su albuminu.

### 4.2.2. Nitizinono vartojimas

Kapsules reikia išgerti 1 valandą iki ar 2 valandas po valgio. Negalintiems išgerti kapsulių, jas galima atidaryti ir turinį sumaišyti su nedideliu kiekiu vandens, adaptuotu pieno mišiniu ar obuolių sultimis prieš pat išgeriant. Nitizinono geriamoji suspensijos forma gali būti išgerta nepriklausomai nuo valgio.

### 4.2.3. Nitizinono gydymo efektyvumas

Nitizinonas sumažina kepenų funkcijos sutrikimą ar nepakankamumą, inkstų disfunkciją (per keletą savaitių), tubulopatiją, rachitą bei heptoceliulinės karcinomos (HCK) išsivystymo riziką. Kuo anksčiau ligonis pradamas gydyti nitizinonu, tuo geresnė ligos eiga. Pradėjus gydyti vyresnius nei 1m. amžiaus ligonius HCK rizika padidėja 13 kartų, kepenų cirozės 40 kartų, rachito 19 kartų, tubulopatijos 4,3 karto, palyginus su tais kurie buvo pradėti gydyti naujagimystėje.

Geriant nitizinoną SA šlapime neberandama vidutiniškai po 3,9 mėn.

Nutraukus nitizinono vartojimą, kartais net ir po 1 mėnesio įvyksta ryškus sveikatos būklės pablogėjimas: kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimas, galima neurologinė krizė (panaši į porfirijos krizę) pasireiškiančia anoreksija, vėmimu, hiponatremija, galūnių ir diafragmos parestezijomis ir paralyžiumi.

### 4.2.4. Nitizinono šalutinis poveikis

Pašalinis poveikis retas ir grįžtamas. Dažniausiai ligoniai skundžiasi:

- Akių simptomais (1-2%): akių skausmu, niežėjimu, perštėjimu, konjunktivitu, keratitu, fotofobija, blefaritu, katarakta, gali būti randami kristalai ragenoje;
- Kraujo pokyčiais (3%): trombocitopenija, leukopenija, granulocitopenija,
- Odos simptomais: skausmingos hiperkeratininės plokštelės ant delnų ir padų, sausa delnų oda, ekfoliaciniu dermatitu, niežuliu, alopecija.
- Padidėja tirozino koncentracija kraujyje (>10%).

Akių pašalinai reiškiniai susiję su didele tirozino koncentracija organizme ir išnyksta prisilaikant griežtos dietos be tirozino ir fenilalanino. Kraujo pašaliniai simptomai gali išnykti sumažinus nitizinono dozę. Sergantiesiems HT-1 gali būti neurokognityvinio vystymosi sutrikimas, intelekto koeficiento sumažėjimas, net ir prisilaikant dietos be tirozino ir fenilalanino. Šio reiškinio priežastis neaiški. Tai gali būti dėl tirozino toksiškumo, fenilalanino trūkumo, nitizinono toksiškumo ar natūrali ligos eiga. Po kepenų transplantacijos nutraukus nitizinono vartojimą, vis tiek išlieka intelekto koeficiento sumažėjimas. Šis faktas būtų prieš nitizinono toksiškumą.

## 4.2.5. Nitizinono skyrimo kontraindikacijos

Kontraindikacijų nitizinono vartojimui nėra.

## 4.2.6. Nėštumas ir nitizinonas

Aprašyti 3 tirozinemijos 1 tipo atvejai, kuomet nėščios geriančios nitizinoną pagimdė naujagimius: visi gimė sveiki. Nitizinonas praeina placenta, tačiau gyvūnams nesukelia teratogeninio poveikio.

## 4.2.7. Žindymas ir nitizinonas

Bandymuose su žiurkėmis nitizinone patekdavo į motinos pieną. Duomenų apie poveikį kūdikiams nėra. Ar verta mamai gaunančiai nitizinone žindyti vaiką, aptariama su tėvais individualiai.

## 4.2.8. Nitizinono išleidimo formos

Lietuvoje nitizinono [Orfadin (*Swedish Orphan Biovitrum International AB*, Švedija) ir Nitisinone MDK (Mendeli KABS, Kanada)], registruotos farmacinės formos: kietosios kapsulės po 2mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg supakuotos buteliukuose po 60 bei geriamoji suspensija 4mg/ml.

Nitizinono pirmasis prekinis pavadinimas buvo Orfadin. Vėliau pasibaigus licencijos galiojimo laikui pradėtas gaminti Nitisinone MDK (Kanadoje).

## 4.3. Dietoterapija

Dietoterapija naudojama kartu su nitizinonu, nes taikant tik dietoterapiją teigiamo efekto negaunama.

Nitizinonas užblokuoja tirozino skaldymą (4 pav.), dėl ko organizme padaugėja šios amino rūgšties. Jos perteklius gali sutrikdyti protinį vystymąsi, todėl rekomenduojama dieta su sumažintu tirozino ir jo pirmtako fenilalanino kiekiu, kad tirozino koncentracija kraujyje būtų **mažiau 400 μmol/l**. Specialiai skaičiuoti suvalgomotirozino ar fenilalanino kiekio dažniausiai nereikia, užtenka riboti baltymų turintį maistą. Kadangi tokia dieta sumažina baltymų kiekį maiste, todėl hipoproteinemijos profilaktikai papildomai naudojami specialūs amino rūgščių mišiniai, neturintys tirozino ir fenilalanino: TYR Anamix Infant (Nutricia), Tyrex<sup>®</sup> (Abbott Nutrition), Enfamil TYROS metabolic 1, 2 (Mead Johnson). TYR Anamix Infant mišinio 100g yra 13,1 g baltymų ir 457 kcal. Mišinys paruošiamas 15% koncentracijos (į 30 ml vandens pridėti 1 šaukštelį). Poreikis paskaičiuojamas pagal tai kiek reikia vaikui papildomai baltymų.

## 4.4. Kepenų transplantacija

Kepenų transplantacija atliekama, jei atsiranda HT-1 komplikacija – hepatoceliulinė karcinoma (HCK), kurios kiti gydymo metodai yra neefektyvūs. Po kepenų transplantacijos dažniausiai nebereikia gydymo nitizinonu ir dieta, tačiau būtinas tolesnis SA koncentracijos sekimas, kadangi tirozino metabolizmas vyksta ne tik kepenyse, bet nedideliais kiekiais ir inkstuose. Lietuvoje dviems vaikams, sergantiems HT-1 transplantuotos kepenys. Po transplantacijos specifinio HT-1 gydymo jie negauna ir jaučiasi gerai.

## 4.5. Naujagimių atranka

Kadangi ankstyva diagnostika turi didelę reikšmę ligos eigai, todėl rekomenduojama visuotinė naujagimių patikra, nustatant SA sausame kraujo laše. Lietuvoje ši patikra neatliekama.

## 5. PACIENTO ILGALAIKĖ STEBĖSENA

### 5.1. Stebėjimas taikant ilgalaikį gydymą NTBC ir dieta

1. Kuo jaunesnio amžiaus ligonis, kuo sunkesnė ligos eiga, kuo mažesnė ligonio šeimos patirtis prižiūrint ligonį, tuo dažniau turi būti atlikama tyrimų ir gydymo kontrolė. Pirmaisiais gyvenimo metais ligonis gali būti apžiūrimas kas mėnesį arba net kas savaitę, kol būklė tampa stabilia ir šeima įgyja patyrimo ligonį slaugant.

2. Kiekvieno vizito metu atliekami laboratoriniai tyrimai kepenų ir inkstų funkcijos įvertinimui:

1) bendras kraujo tyrimas; 2) kraujo pH, dujos, elektrolitai, gliukozė; 3) AST, ALT, GGT, ŠF, bilirubinas, albuminas; šlapalas, kreatininas, bendras kalcis, fosforas; krešumo rodikliai: protrombino laikas, DATL, fibrinogenas; ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo atveju papildomai atliekami gliukozės ir amoniako tyrimai.

3. Stebima, ar nesivysto HCK:

1) AFP koncentracija tikrinama kūdikiams kas 1-3 mėn., vyresniems - kas 3 mėn.

Pastaba: gali būti, kad ligoniams, kurių AFP koncentracija gydant NTBC niekada netampa visiškai normalia, yra didesnė HCK rizika, nei ligoniams, kurių AFP koncentracija gydant tampa normalia;

2) kepenų echoskopija atliekama kas 3 mėn. (kūdikiams kas 1-3 mėn.);

Pastaba: kadangi ultragarsinio tyrimo kokybė labai priklauso nuo tyrėjo, svarbu, kad ultragarsinį tyrimą atliktų patyręs specialistas

3) kepenų magnetinio rezonanso tyrimas (MRT) arba kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimas atliekamas 1 kartą metuose.

Pastabos:

1) kadangi HCK gali išsivystyti bet kuriuo metu nuo gydymo NTBC pradžios, nereikia ilginti intervalų tarp sveikatos patikrinimų, net jei ligonio sveikata atrodo stabili;

2) sunku nustatyti, kada iš tikrųjų vystosi HCK; radus padidėjusią AFP koncentraciją, reikia diferencijuoti nuo AFP koncentracijos padidėjimo dėl suboptimalaus gydymo NTBC, paskiriant optimalią NTBC dozę ir tikrinant SA koncentraciją kraujyje / šlapime.

4. Tirozino koncentracija kraujyje turi būti palaikoma žemiau nei 400-500  $\mu\text{mol/l}$  (200-500  $\mu\text{mol/l}$ )

Pastaba: manoma, kad tai svarbu bent iki 12 metų amžiaus

5. Fenilalanino koncentracija pernelyg nesumažinama, kad neišsivystytų fenilalanino stoka (stoka, kai  $<35 \mu\text{mol/l}$ ).

6. NTBC koncentracija kraujyje – apie 50  $\mu\text{mol/l}$ .

Pastaba: koks yra optimalus NTBC koncentracijos lygis kraujyje, šiuo metu bendros nuomonės nėra.

5. Stebėjimas dėl tubulopatijos: nežinoma, ar visada gydymas NTBC padeda išvengti tubulopatijos, todėl:

a. kraujyje stebėti fosforo, kalcio, kalio, gliukozės, bikarbonatų koncentracijas;

b. šlapime tikrinti aminorūgščių, fosforo, kalcio, kalio, gliukozės, bikarbonatų koncentracijas;

c. šlapime tikrinti beta mikroalbuminų koncentracijas;

6. Inkstų funkcijos nepakankamumas: gydant NTBC nestebėta.

7. Ūminės neurologinės krizės (ūminė intermituojanti porfirija): gydant NTBC nestebėta.

8. Kardiomiopatija: gydant NTBC nestebėta.

### 5.2. Kepenų transplantacijos indikacijos gydant NTBC

1. Nepavykus sustabdyti žaibiško kepenų funkcijos nepakankamumo progresavimo greičiau nei per 1 savaitę (t.y., jei nuolat reikia skirti krešėjimo faktorių, didėja bilirubino koncentracija, didėja amoniako koncentracija, didėja transaminazių aktyvumas).

2. Nepavykus išvengti HCK išsivystymo.



### 5.3. Stebėjimas po kepenų transplantacijos

1. SA šlapime ir/arba kraujyje.
  2. Tubulopatija:
    - a. fosforas, kalcis, kalis, gliukozė, bikarbonatai kraujyje;
    - b. aminorūgštys, fosforas, kalcis, kalis, gliukozė, bikarbonatai šlapime;
    - c. betamikroalbuminai šlapime.
  3. Glomerulų filtracija: kreatinino klirensas.
  4. Ženklios tubulopatijos arba glomerulų disfunkcijos atvejais skirti NTBC dozėmis 0,2 mg/kg, paskiriant dietą, kai tirozinas > 600  $\mu\text{mol/l}$ .
- Pastaba: dėl indikacijų NTBC skyrimui ir NTBC dozių po kepenų transplantacijos aiškios nuomonės nėra.

## 6. LITERATŪRA

1. Bartlett DC, Lloyd C, McKiernan PJ, Newsome PN. Early nitrosone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1 and improves post-transplant renal function. *J Inher Metab Dis* 2014;37:745–52.
2. Chakrapani A, Gissen P, McKiernan P. Disorders of tyrosine metabolism. Knygoje: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter JH, red. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. Springer; 2016: 265-275.
3. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med*. 2017;19(12).
4. Das AM. Clinical utility of nitrosone for the treatment of hereditary tyrosinemia type-1 (HT-1). *The Application of Clinical Genetics* 2017;10:43–48
5. de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 8.
6. Kassel R, Sprietsma L, Rudnick DA. Pregnancy in an NTBC-treated patient with hereditary tyrosinemia type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(1):e5-7.
7. Lanska DJ. Hepatorenal tyrosinemia. *Medlink neurology*. 2013 (at naujinta 2017).
8. Schlune A, Thimm E, Herebian D, Spiekerkoetter U. Single dose NTBC-treatment of hereditary tyrosinemia type I. *J Inher Metab Dis*. 2012;35(5):831–836.
9. Stinton C, Geppert J, Freeman K, Clarke A, Johnson S, Fraser H et al. Newborn screening for Tyrosinemia type 1 using succinylacetone - a systematic review of test accuracy. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Mar 9;12(1):48.