

Наследственная Тирозинемия 1 типа

Диагностический алгоритм





Введение

Наследственная тирозинемия 1 типа (НТ-1) — редкое врожденное метаболическое заболевание с аутосомно-рецессивным наследованием, вызванное мутациями гена, отвечающего за фермент фумарилацетоацетатгидролазу (ФАГ).

К настоящему времени было выявлено более 40 мутаций гена для данного заболевания,⁴ но до сих пор не установлено четкой корреляции между генотипом и фенотипом. Даже внутри генетически относительно однородной популяции (Квебек, Канада) встречаются случаи разнообразных клинических проявлений внутри одной семьи.^{2, 4, 5}

Патогномичным признаком для диагностики НТ-1 является повышение концентрации сукцинилацетона в крови и моче больного.² Сукцинилацетон — продукт декарбоксилирования сукцинилацетоацетата, который является производным промежуточных продуктов катаболизма тирозина — фумарилацетоацетата и малеилацетоацетата. Данные метаболиты накапливаются вследствие дефицита фумарилацетоацетатгидролазы, которая в норме участвует в образовании фумаровой кислоты и ацетоацетата.¹⁷

Возраст начала заболевания колеблется от раннего неонатального периода (в этом случае — наиболее быстрое прогрессирование заболевания) до школьного (подросткового)^{3, 8, 18} возраста (обычно такой вариант соответствует медленно прогрессирующему поражению печени и почек). До первых проявлений заболевания развитие ребенка не выходит за рамки возрастных показателей.^{6, 7, 12}

Наибольшая частота встречаемости НТ-1 зарегистрирована в Квебеке (Канада), где чаще всего заболевание манифестирует прогрессирующей печеночной недостаточностью с первых месяцев, а иногда и дней жизни. В странах Европы течение заболевания чаще приобретает хронический характер^{2, 17} с прогрессирующим поражением печени, приводящим к циррозу, и внепеченочными проявлениями, такими как нарушение функции почек, поражение нервной системы, рахит и кардиомиопатия.^{2, 8, 11, 17} Однако данное разделение на острую и хроническую формы может вводить в заблуждение, т.к. в некоторых случаях дети, у которых наблюдалась острая печеночная недостаточность на первом году жизни, демонстрируют переход в хроническую стадию (выживаемость более 2 лет на фоне лечения), а также у некоторых детей с хронической формой заболевания могут возникнуть печеночная недостаточность и неврологические кризы.¹⁰

Клиническая картина НТ-1 является вариабельной и неспецифичной, что заставляет при постановке диагноза опираться на комплекс симптомов, клинических признаков и лабораторных анализов. Практически в каждом случае развития НТ-1 имеются: увеличение печени (иногда в сочетании с увеличением селезенки), коагулопатия, дисфункция почечных канальцев^{2, 3, 12} и рахит.¹²

Изменения лабораторных показателей при НТ-1

Наиболее специфичные признаки НТ-1

- Сукцинилацетон является наиболее специфичным и чувствительным маркером НТ-1. Оценку уровня СА необходимо проводить, когда клиническая картина и данные обследований свидетельствуют о вероятном наличии НТ-1. Поскольку данный показатель является специфичным только для НТ-1, то оценка СА не должна быть единственным методом обследования при подозрении на НТ-1.

- Повышенный уровень альфа-фетопротеина наблюдается в подавляющем большинстве случаев при НТ-1. В случае острого начала болезни в первые месяцы жизни альфа-фетопротеин повышается в сотни и даже тысячи раз^{2, 3, 11} верхней границы нормального значения. Однако повышение альфа-фетопротеина не является специфичным для НТ-1. Он является чувствительным показателем при нарушении функции печени, особенно когда уровень трансаминаз в пределах нормы (см. два следующих пункта).
- Характерной особенностью поражения печени при НТ-1 является повреждение синтетической функции печени, что проявляется значительным удлинением протромбинового времени и частичного тромбопластинового времени (ПВ > 20 сек., или ПИ < 40% или МНО > 2,0), что не поддается коррекции препаратами витамина К. Коагулопатия присутствует почти во всех случаях болезни, даже в отсутствие геморрагического синдрома.^{2, 10, 11}
- Первоначальная структура печеночной функции при НТ-1 характеризуется следующим: при выраженном удлинении протромбинового времени и частичного тромбопластинового времени печеночные трансферазы могут быть только слегка повышены, а билирубин может оставаться в пределах нормы или быть незначительно повышенным. Это отличает НТ-1 от других болезней с поражением печени, при которых выраженное повышение трансаминаз и билирубина сопровождается тяжелой коагулопатией. Однако в тяжелых случаях может наблюдаться прогрессирующая желтуха, что является очень плохим прогностическим признаком.^{11, 16}
- В случае острого начала заболевания в первые месяцы жизни может присутствовать специфический запах тела и мочи — «запах вареной капусты»^{2, 6, 11}

Признаки НТ-1 с высокой чувствительностью, но низкой специфичностью

- В анализах мочи выявляется нарушение функции канальцев почек (синдром Фанкони), который проявляется гиперфосфатурией, аминоацидурией и почечным канальцевым ацидозом¹¹
- В случае острой формы НТ-1 может быть обнаружена гипогликемия вследствие печеночной недостаточности или гиперинсулинизма (диета в данном случае неэффективна)^{2, 6, 7}
- В случае острой формы заболевания с преимущественным поражением печени наиболее характерными изменениями в общем анализе крови являются анемия (нормоциты) и лейкоцитоз^{6, 7, 17}
- Несмотря на геморрагический синдром, показатели времени коагуляции и времени свертываемости остаются без изменений^{6, 7}
- Тромбоцитопения обычно является признаком хронической формы НТ-1 с прогрессирующим хроническим поражением печени.^{8, 12, 14}

Инструментальная диагностика

- По результатам УЗИ выявляется увеличение печени при любой форме заболевания, и также увеличение селезенки, если заболевание имеет хроническое течение
- По результатам УЗИ можно выявить симметричное увеличение почек с признаками кальциноза.^{2, 4}

Дифференциальная диагностика: см. таблицу в конце.

Клинические варианты развития ТН-1

Острая печеночная недостаточность в период новорожденности позволяет заподозрить ТН-1^{6, 15}

Состояние больных очень тяжелое, в клинической картине могут наблюдаться любые перечисленные симптомы: неврологические/мозговые симптомы (высокая температура, повышенная возбудимость, нарушение уровня сознания, возможно развитие комы), а также симптомы поражения печени (увеличение печени, иногда с увеличением селезенки, асцит или желтуха, хотя это наблюдается редко и является признаком плохого жизненного прогноза), гастроинтестинальный синдром (срыгивания после каждого кормления), тяжелый геморрагический синдром (мелена, кровавая рвота, гематурия, экхимозы, петехии, носовые кровотечения), специфический запах тела и мочи (запах «вареной капусты»);

- При наблюдении больного с таким комплексом симптомов следует провести дифференциальную диагностику с учетом ТН-1;
- В данном случае требуется оказание срочной медицинской помощи, т.к. при отсутствии специфического лечения, болезнь имеет обычно fulminantное течение с быстрым прогрессированием до терминальной стадии печеночной недостаточности.

На первом году жизни, а также вплоть до подросткового возраста ТН-1 может манифестировать в различных формах:

1. Печеночные кризы
2. Острая печеночная недостаточность
3. Острое заболевание печени
4. Хроническое нарушение функции почек

- Дети первого года жизни могут поступить в педиатрическое отделение больницы и отделение скорой помощи с симптомами печеночного криза:^{2, 4} раздражительность, повышение температуры, увеличение печени, асцит, анасарка (генерализованный тяжелый отек), геморрагический синдром (гастроинтестинальное кровотечение). Может присутствовать запах «вареной капусты» от мочи. Криз развивается от нескольких часов до нескольких дней. Провокацией криза может служить инфекционное заболевание. Криз может завершиться печеночной недостаточностью или печеночной энцефалопатией. Таким образом, **у детей первого года жизни при возникновении печеночных кризов с геморрагическим синдромом и почти нормальным уровнем трансаминаз следует заподозрить тирозинемия 1 типа.**
- У детей первого года жизни поражение печени при тирозинемии 1 типа может манифестировать развитием острой печеночной недостаточности (чаще данная форма заболевания развивается до 6 месяцев)^{6, 7}
 - Такие дети обычно госпитализируются в педиатрическое отделение со следующими симптомами: болезнь начинается, как правило, с продромального периода (недомогание, температура, сонливость), за которым следует развитие гастроинтестинального синдрома (рвота, диарея и т.д.), признаков поражения

- печени (увеличение печени, асцит, желтуха), геморрагического синдрома (носовые кровотечения, мелена, кровавая рвота, гематурия, экхимозы и т.д.), может быть специфический запах тела и мочи (запах «вареной капусты»);
- Необходимо как можно скорее установить причину печеночной недостаточности, т.к. в случае НТ-1 симптомы прогрессируют быстро в отсутствие специфического лечения, которое может спасти жизнь больного;
 - Часто встречаются симптомы поражения канальцев почек;
 - У больных с НТ-1 часто имеет место остановка прибавки в весе;
 - Изменения в анализах крови и мочи неспецифичны (см. выше);
 - Таким образом, клиника острой печеночной недостаточности неспецифична у больных тирозинемией 1 типа, однако развитие **острой печеночной недостаточности у детей до 1 года позволяет заподозрить тирозинемию 1 типа.**
- У детей первого года жизни заболевание может развиваться постепенно на фоне физического развития, соответствующего возрасту^{7, 8}
 - Первыми признаками, которые мотивируют обращение к педиатру (чаще всего между 6 и 12 неделями), являются вздутие живота или выделение необычного запаха от мочи (запах «вареной капусты»), или геморрагические симптомы (мелена, носовое кровотечение, гематурия), желудочно-кишечные (рвота, диарея) или симптомы общего характера (температура, раздражительность, вялость). Каждый симптом или все сразу могут присутствовать изначально. Таким образом, необходимо сохранять высокую степень подозрения на НТ-1;
 - Во второй половине первого года жизни симптомы печеночной недостаточности могут развиваться исподволь совместно с поражением почечных канальцев. Нарастание симптоматики происходит более плавно, чем при острой форме;
 - Наличие характерного запаха мочи является следствием повышенного выделения метионина, эта находка может служить показанием для проведения специальных тестов на выявление болезней обмена аминокислот;
 - Если симптомы заболевания неуклонно прогрессируют, несмотря на симптоматическую терапию, присоединяются все новые симптомы поражения органов и систем (в первую очередь печени и почек), причина их не выявлена путем использования рутинных инструментальных исследований, а в анализах крови и мочи обнаруживаются неспецифические изменения (см. выше), то следует заподозрить НТ-1.
 - Дети первого года жизни, а также дети других возрастов вплоть до школьного могут поступать на обследование и установление диагноза в педиатрическое отделение, а иногда и в инфекционное отделение (подозрение на гепатит) **в случае увеличения размеров печени (при пальпации твердая болезненная печень), выявленного при рутинном обследовании**^{2, 16, 18}
 - Дети должны быть обследованы с целью выявления признаков поражения печени, таких как стойкая или атипичная гепатомегалия, спленомегалия или асцит, паукообразные невусы или утолщения концевых фаланг пальцев;
 - Обследования должны включать оценку традиционных параметров функции печени и параметры коагуляции;
 - Ультразвуковое обследование брюшной полости следует провести с целью выявления гетерогенных (узелковых) изменений структуры печени и/или наличия спленомегалии и портальной гипертензии;

- Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта может быть назначена при наличии портальной гипертензии;
 - При выявлении клинических признаков и соответствующих результатов обследований, свидетельствующих о хроническом заболевании печени, необходимо установить причину патологии;
 - В случае НТ-1 изменения в лабораторных анализах неспецифичны (см. выше) — показатели функции печени обычно в норме или близки к норме;
 - В постановке диагноза помогает сочетание с патологией почек. При НТ-1 наблюдается дисфункция почечных канальцев — синдром Фанкони (изменения в анализах — см. выше);
 - В пользу НТ-1 будут свидетельствовать признаки рахита (гипофосфатемический рахит, Д-резистентный). Соответствующие симптомы и признаки включают в себя: задержку начала ходьбы, изменение формы ног, отставание в росте, рахитические расширения запястных суставов или генерализованные боли в костях и суставах;
 - У детей с НТ-1 (особенно на первом году жизни) часто отмечается отставание физического развития (замедление прибавки в весе, отставание в росте, замедление приобретения моторных навыков);
 - **Тирозинемия 1 типа должна быть заподозрена у любого ребенка в случае цирроза неясной этиологии совместно с изменением параметров коагуляции и особенно в сочетании с нарушением функции почек и/или рахитом.**
- Дети разного возраста могут быть госпитализированы в педиатрическое или специализированное нефрологическое отделение **с подозрением на поражение почек**^{2, 16}
 - Возраст таких детей преимущественно старше года;
 - В клинической картине на первый план выступают симптомы, характерные для синдрома Фанкони: снижение веса или отставание в наборе массы тела, рвота, полиурия, жажда (потеря воды, электролитов), мышечная гипотония (гипокалиемия), запоры;
 - В лабораторных анализах присутствуют характерные изменения (см. выше) — наиболее значимыми являются гипофосфатемия с повышенным уровнем бикарбоната и аминокислот в моче;
 - Важно оценить уровень клубочковой фильтрации;
 - В случае подтверждения синдрома Фанкони следует провести клиническую и лабораторную оценку функции печени;
 - Признаки гипофосфатемического рахита свидетельствуют в пользу НТ-1. Соответствующие симптомы и признаки включают в себя: задержку начала ходьбы, изменение формы ног, отставание в росте, рахитические расширения запястных суставов или генерализованные боли в костях и суставах;
 - Ультразвуковое обследование брюшной полости следует провести на предмет выявления симметричной нефромегалии, или кальцификатов в почках, или признаков поражения печени (см. выше);
 - **НТ-1 должна быть заподозрена во всех случаях дисфункции почечных канальцев, особенно в сочетании с признаками печеночной недостаточности и рахитом.**

- Дети разного возраста могут быть направлены в педиатрические или специализированные неврологические отделения с неврологическими кризами **по типу порфирии**^{2, 9}
 - Первые симптомы могут появиться начиная с первых недель жизни и до дошкольного возраста;
 - Состояния протекают по типу кризов (длительностью от нескольких часов до нескольких дней), между которыми восстанавливается нормальная функция;
 - Возникновение криза часто провоцирует легкая инфекция;
 - В клинической картине часто наблюдается продромальный период, когда ребенок становится менее активным и раздражительным. Затем у ребенка развиваются симптомы, напоминающие порфирию, — сильная боль (чаще в ногах). Пациенты с сильным болевым синдромом принимают вынужденную позу в виде переразгибания в мышцах туловища и шеи (напоминает опистотоническую позу), это часто сопровождается гипертензией, тахикардией. Также может наблюдаться неспецифическая боль в животе. Рвота возникает очень часто и может развиваться паралитическая кишечная непроходимость. Мышечная слабость дыхательных мышц, представляющая угрозу для жизни, может вызвать дыхательную недостаточность и необходимость ИВЛ. Может наблюдаться причинение вреда самому себе. Обычно во время криза регистрируется гипонатриемия;
 - Интеллект у детей с НТ-1 не нарушается;
 - Исследование нервной проводимости и электромиография могут выявить аксональную дегенерацию. При таком развитии событий рахит и плохое прибавление в весе свидетельствуют в пользу НТ-1. В случае внезапного развития поражения периферических нервов без четкой этиологии важно провести клиническую и лабораторную диагностику на предмет выявления поражения печени. **Неврологические кризы по типу порфирии или внезапная периферическая полинейропатия в сочетании со специфическим нарушением функции печени у детей старше 1 года свидетельствуют в пользу НТ-1.**
- Дети разного возраста могут быть госпитализированы в педиатрическое или специализированное гематологическое отделение с **геморрагическим синдромом**^{2, 13, 16}
 - Выраженный геморрагический синдром при НТ-1 чаще наблюдается у детей до 1 года;
 - Родители обращают внимание на наличие гематом или повышенную кровоточивость после медицинских вмешательств (пункция вены, операция и т.д.);
 - В лабораторных анализах у таких больных будут неспецифические изменения функции печени (см. выше);
 - В случае наличия НТ-1 терапия витамином К неэффективна;
 - Если не установлена причина коагулопатии, важно провести клиническую и лабораторную диагностику на предмет выявления поражения печени;
 - **Тирозинемия 1 типа должна быть заподозрена в каждом случае коагулопатии с неустановленной причиной, когда терапия витамином К неэффективна, независимо от изменений со стороны печени, особенно при повышении альфа-фетопротеина.**

- НТ-1 может начинаться с симптомов **витамин Д-резистентного рахита у детей разного возраста. Рахит развивается вследствие поражения почечных канальцев при НТ-1**^{2, 16}
 - Проявления рахита разной степени выраженности, как правило, присутствуют у всех пациентов с поздними формами НТ-1;
 - Могут наблюдаться следующие симптомы и признаки: позднее начало ходьбы, изменение формы ног, отставание в росте, расширение запястных суставов, генерализованные боли в костях и суставах;
 - Следует проводить систематическое радиологическое обследование соответственно возрасту ребенка;
 - Часто сопутствующие инфекционные заболевания могут значительно ухудшить состояние пациента;
 - При выявлении у ребенка любого возраста Д-резистентного рахита необходимо оценить функцию почек;
 - Может быть выявлена нефромегалия;
 - У больных с НТ-1 могут быть выявлены признаки нарушения клубочковой фильтрации;
 - При наличии рахита неустановленной этиологии важно провести клиническую и лабораторную диагностику на предмет выявления поражения печени;
 - Остановка прибавки в весе часто встречается у пациентов с НТ-1;
 - В пользу диагноза НТ-1 свидетельствует наличие неврологических симптомов по типу периферической полинейропатии;
 - **У ребенка любого возраста при выявлении рахита с гипофосфатемией в сочетании с нарушением функции почек и/или периферической нейропатией должна быть заподозрена тирозинемия 1 типа.**
- **У детей первого года жизни задержка физического развития может быть первым проявлением НТ-1**¹⁷
 - Дети с остановкой прибавки в весе должны быть обследованы педиатром на предмет нарушения функции печени;
 - При выявлении сопутствующего увеличения печени или отклонения показателей печеночной функции следует заподозрить НТ-1;
 - У пациентов с НТ-1 часто обнаруживаются снижение количества принимаемой пищи и анорексия;
 - У больных с НТ-1 могут развиваться полинейропатия и болевые неврологические кризы по типу порфирии;
 - В пользу диагноза НТ-1 будет служить выявление симптомов рахита;
 - Таким образом, **при наличии остановки прибавки в весе у детей первого года жизни** важно провести клиническую и лабораторную диагностику на предмет выявления поражения печени, **а в случае ее наличия — своевременное диагностическое обследование на предмет НТ-1.**
- **Клинически значимая гипертрофическая кардиомиопатия** может быть обнаружена у детей с НТ-1, однако редко является первым и единственным клиническим проявлением заболевания². Когда помимо кардиомиопатии наблюдаются признаки поражения функции печени, нарушение функции почечных канальцев или рахит, должны быть проведены соответствующие обследования с целью исключения НТ-1.

Дифференциальная диагностика Тирозинемии 1 типа у детей в зависимости от симптомов^{2, 3, 11}

<p>Болезнь печени — наследственные заболевания распределены по частоте встречаемости в популяции.</p>	<p>Митохондриальные цитопатии 9/100 000* Галактоземия 6.6/100 000* Болезнь Вильсона 5.84/100 000* Наследственная непереносимость фруктозы 5/100 000* Наследственные болезни гликозилирования (тип А — 1/20 000 (700 больных в мире))* Болезнь Ниманна-Пика тип С 2,5/100 000* Дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы 2,5/100 000* Гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз 1/50 000* Болезнь накопления гликогена тип 1 1/100 000 Тирозинемия тип 1 1/100 000 Гемохроматоз новорожденных (100 случаев)* Ацетаминофеновая токсичность Бактериальные инфекции (сепсис, сальмонеллез, ТБ) Вирусные инфекции (ЦМВ, гепатит А, В) Отравления грибами Препараты трав Идиосинкратическая реакция на препарат, токсин, сосудистый/ишемический или инфильтративный процесс Гепатит новорожденных Некоторые лактатацидозы</p>
<p>Почечный синдром</p>	<p>Синдром Лоу Цистиноз Почечный канальцевый ацидоз Синдром Фанкони</p>
<p>Рахит</p>	<p>Гипофосфатазия Дефицит витамина Д (пищевой/генетический) Гипофосфатемический рахит Витамин Д-зависимый рахит Синдром Фанкони</p>
<p>Неврологический криз</p>	<p>Отек мозга/кровоизлияние Бактериальный/вирусный менингит Гипернатриемическая дегидратация Острая интермиттирующая порфирия</p>

* Заболевания расположены в соответствии с частотой встречаемости по убыванию согласно «Выпуску отчетов Орфанет», Ноябрь 2009, №1, «Частота встречаемости редких заболеваний. Библиографические данные».

Использованная литература:

1. Francian J van Spronsen, Yolavde Thomasse, G Peter A Smit, James V Leonard, peter T, Clayton, Vaclav Fidler, Ruud Berger and Hugo S.A. Heymans. Hereditary Tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology* 1994.
2. G Mitchell, P Russo, Jose Dubois, A Alvarez. Tyrosinemia. Chapter 29. 665- 683. *Liver disease in children*, second edition. 2001.
3. Eli Anne Kvittingen. Hereditary tyrosinemia type I - an overview. *Scand Jour Clin Lab Invest* 1986; 46; Suppl. 184; 27-34
4. Pierre Russo, G Mitchell, Robert Tanguay. Tyrosinemia: a review. *Pediatric and development pathology* 4, 212-221, 2001.
5. Eli Anne Kvittingen, H Rootwelt, van Dam, H van Faassen and R. Berger. Hereditary tyrosinemia type I: lack of correlation between clinical findings and amount of immunoreactive fumarylacetoacetase protein. *Pediatric research*, 1992;31: 43-46
6. Larochelle, A Mortezaei, M Belanger, M Tremblay, Claveau and G Aubin. Experience with 37 infants with tyrosinemia. *Canad Med Ass Journal*, Oct 28, 1967, vol 97, 1051-1054.
7. Larochelle, L. Prive, M. Belanger, L. Belanger, M. Tremblay, J.-C. Claveau, G. Aubin и D. Paradis. Hereditary tyrosinemia: clinical and biological study of 62 cases. *Pediatrics*. Volume XXVIII, №1.,1973, pp. 5-18.
8. S Halvorsen, E-A Kvittingen, Audun Flatmark. Outcome of therapy of hereditary tyrosinemia. *Acta Paediatr Jpn* 1988; 30: 425-428.
9. Grant Mitchell, M.D., Jean Larochelle, M.D. Marie Lambert, M.D. Jean Michaud, M.D. Andre Grenier, M.Sc. Helene Ogier, Marie Gauthier, M.D. Jacques Lacroix, M.D. Michel Vanasse, M.D. Albert Larbrisseau, M.D. Khazal Paradis, Andree Weber, M.D. Yolande Lefevre, R.N. Serge Melancon, M.D and Louis Dallaire M.D., PhD. Neurologic crises in hereditary tyrosinemia. *The new England journal of medicine*, Feb 15, 1990, vol 322, N7, 432-437.
10. G Mitchell, M Grompe, M Lambert, M Tanguay. Hypertyrosinemia. 2001. Part 8 amino acids, Chapter 79. 1777-1805.
11. Lisa Sniderman King, Cristine Trahms, C Ronald Scott. Tyrosinemia type I. Posted: 24 July 2006 12. S Halvorsen, H Pande, Aagot Christie Loken. Tyrosinosis. A study of 6 cases. *Arch Dis Childh*, 1966, 41, 238.
13. Joseph Croffie, Sandeep Gupta, Sonny Chong and Joseph Fitzgerald. Tyrosinemia type I should be suspected in infants with severe coagulopathy even in the absence of other signs of liver failure. *Pediatrics*, vol 103, N3, March 1999, pp 675-678.
14. O Sovik, E-A Kvittingen, J Steen-Johnsen and S Halvorsen. Hereditary tyrosinemia of chronic course without rickets and renal tubular dysfunction. *Acta Paediatr Scand* 79; 1063-1068, 1990.
15. Jane David, Millind Tullu, Pravin Rathi, Niraj Sawalakhe and Radha Ghildiyal. Neonatal presentation of a rare metabolic liver disease. *Tropical gastroenterology* 2008; 29: 4: 229-231.
16. A. Masurel-Paulet, Poggi-Bach, M-O Rolland, O Bernard, N. Guffon, D. Dobberlaere, Sarles, H. Ogier de Baulny, G. Touati. NTBC treatment in tyrosinemia type I: long-term outcome in French patients. *Journal Inherit metab Dis* (2008) 31: 81-87.
17. Karl S Roth. Tyrosinemia. Article last updated: July 11, 2007.
18. Julie Castilloux, Anne-marie Laberge, Steven Martin, Mitchel Lallier and Valerie Marchand. "Silent" tyrosinemia presenting as hepatocellular carcinoma in a 10-year-old girl. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 44: 375-377.

Swedish Orphan Biovitrum AB, SE-112 76 Stockholm. Tel.: +468 697-20-00
ООО «Сведиш Орфан Бивитрум» Москва, Россия,
Тел.: +7 495 748-84-79. E-mail: mail.ru@sobi.com

Для более подробной информации о компании посетите сайт www.sobi.com

© 2011, Swedish Orphan Biovitrum AB, All rights reserved.
Все права принадлежат ООО «Сведиш Орфан Бивитрум».
Использование, копирование и распространение данного материала —
только с разрешения владельца.

003ORF-RUS-2012

