

HIPERAMONIEMIA CONGENITA. INFORME DE 1 PACIENTE

HOSPITAL DOCENTE PEDIATRICO DEL CERRO

Dr. Regino Piñeiro Lamas*, Dr. Oscar Jiménez Pantoja**, Dr. José Álvarez Paz*** y Lic. Idania Gutiérrez Hernández****

Piñeiro Lamas, R. et al.: *Hiperamoniemia congénita. Informe de 1 paciente.*

Se presenta un paciente que padece de hiperamoniemia congénita por déficit enzimático del ciclo de la urea. Se plantea por las características clinicohumorales que sea debido a un déficit parcial de carbamilfosfato sintetasa. Se hacen comentarios al respecto.

INTRODUCCION

El ciclo de la urea es la principal vía para la eliminación del amoníaco y la biosíntesis de la urea en el ser humano, incluye 5 pasos en los que se transforma el amoníaco en urea (figura 1). Se ha señalado en el período neonatal la aparición de deficiencias hereditarias de cada una de las enzimas del ciclo de la urea.¹⁻³ Todos estos déficits, se acompañan de hiperamoniemia de grado variable, pero los que debutan en el período neonatal aparecen con mayor nivel, por lo regular la enfermedad no comienza al nacer el niño sino posteriormente con la ingestión de proteínas, el cuadro clínico es atribuible a la intoxicación por amoníaco.

El neonato puede mostrar irritabilidad, inapetencia con letargia, convulsiones y si no se realiza el tratamiento adecuado va hacia el coma y muerte, cuando

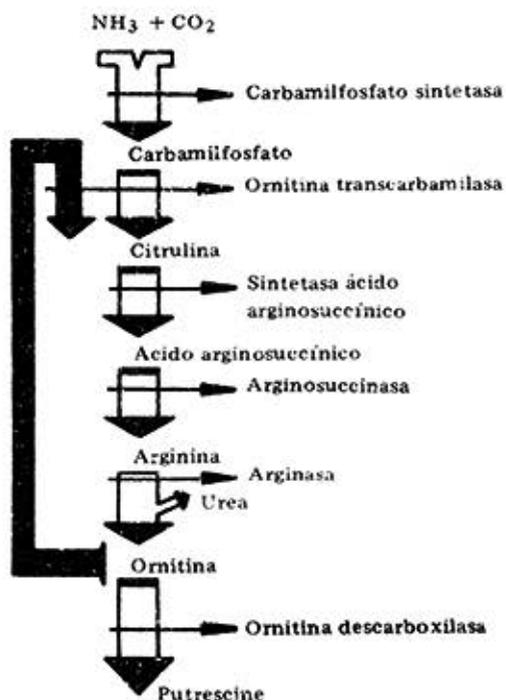


Figura 1. Ciclo de la urea.

- * Especialista de II Grado en Endocrinología. Instructor de la Facultad "Dr. Salvador Allende" del ISCMH.
- ** Especialista de I Grado en Pediatría. Instructor de la Facultad "Dr. Salvador Allende" del ISCMH.
- *** Especialista de I Grado en Neurología. Instructor de la Facultad "Dr. Salvador Allende" del ISCMH.
- **** Licenciada en Bioquímica. Hospital Docente Pediátrico del Cerro.

el déficit enzimático es parcial, se diagnostica por lo general en etapa ulterior de la vida por retraso mental.

El objetivo de nuestro trabajo es presentar 1 paciente con hiperamoniemia congénita, hacer una breve revisión de la misma y señalar que el principal problema para el diagnóstico de esta enfermedad está en que se piense en la posibilidad de su presencia.

PRESENTACION DEL CASO

Y.E.V. Historia clínica 188323, mestizo, masculino, 9 meses de edad, antecedentes perinatales normales. Entre los antecedentes patológicos familiares, se encuentra: abuela paterna, diabética, no grado de consanguinidad paternos, es el primer hijo del matrimonio. En los antecedentes patológicos personales no se recogen datos de importancia. En cuanto al desarrollo psicomotor, con 9 meses sólo sostiene la cabeza, no se sienta y presenta *babeo* constante (figura 2).

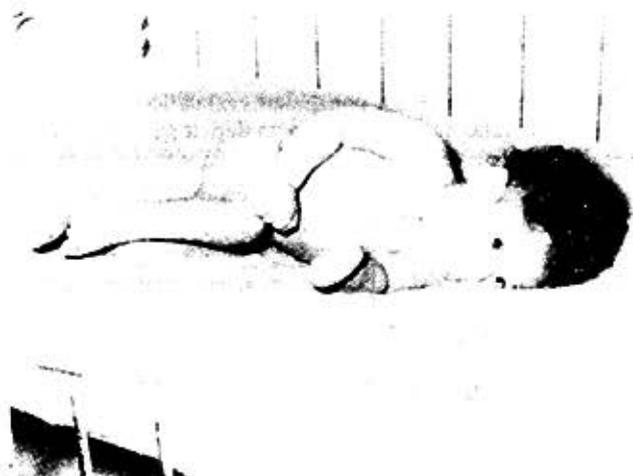


Figura 2. Lactante de 9 meses con facies adenoidea, hipotonía muscular e hiporreflexia generalizada.

Historia de la enfermedad actual

Paciente de 9 meses de edad que es llevado a consulta por presentar retraso del desarrollo psicomotor, la madre le nota que está *flojo* (hipotonía muscular) y con *babeo* constante. No presenta antecedentes de vómitos, ni de convulsiones.

Examen físico

Facies adenoidea, mucosas: normocoloreadas, pelo normal. Peso: 6,5 kg (por debajo del tercer percentil), talla: 68 cm (tercer percentil), circunferencia cefálica: 44 cm.

Aparato cardiovascular: latido de la punta no visible, ni palpable, tonos cardíacos rítmicos, no soplos. Frecuencia cardíaca 90/minuto.

Aparato respiratorio: normal.

Aparato digestivo: abdomen no visceromegalia, hernia umbilical pequeña.

Examen endocrino

Tiroides: no palpable. Paratiroides: Chvostek. Genitales externos: estadio I de Tanner.

Examen neurológico

Fondo de ojo: normal. Presenta movimientos involuntarios, discreta letargia, fontanela anterior: normotensa, hipotonía muscular de forma generalizada, hiporreflexia profunda, principalmente en reflejos patelares.

Estudio complementario

Hemograma: Hemoglobina 9,2 g %, con diferencial normal.

Parcial de orina: normal, R. F. H.: normales.

Urea: 4,5 nmol/L.

Gasometría: pH: 7,50. PCO₂: 32 mm Hg

SB: 27 mEq/L y EB: 3 mEq/L.

Estudio de aminoácidos en sangre y orina (cromatografía): normal.

Pruebas metabólicas en orina:

- Cloruro férrico: negativa.

- DNFH: negativa.

- Nitrosonaftol: negativa.

- Nitroprusiato: negativa.

- Ninhidrina: negativa.

- BCTA: negativa.

- Azul toluidina: negativa.

Prueba de ácido metilmalónico en orina: negativa.

La dosificación de amoníaco en sangre, por la técnica colorimétrica por reactivo de Nessler (cifras normales: 90-300 µg %) dio en la primera ocasión: 540 µg %.

Electroencefalograma: actividad lenta bitemporal.

Rayos X de cráneo: negativo. Edad ósea: igual a edad cronológica.

Prueba de Toxoplasmina: negativa.

Posteriormente, al indicar dieta hipoproteica (1 g × kg × día) y continuar repitiendo las cifras de amoníaco fueron disminuyendo paulatinamente en las semanas y meses siguientes a: 380 µg %, 300 µg %, 225 µg % y llegó en una ocasión en la evolución a tener 158 µg % (cifra mínima alcanzada).

Al tratamiento se asoció: sales de hierro, ácido fólico y vitamina C.

No se realizó biopsia hepática en nuestro paciente para estudios enzimáticos.

COMENTARIOS

La desaminación y transaminación catabólica de las proteínas da por resultado la formación de amoníaco, sustancia tóxica que debe ser detoxificada y excretada. Los defectos enzimáticos en el ciclo de la urea causan hiperamoniemia de variada intensidad. El niño puede estar bien al nacer y progresivamente desarrollar convulsiones, letargia y si no se hace el diagnóstico y tratamiento, llegar al coma y muerte dentro de las primeras 48 horas de vida, frecuentemente presentan flacidez o marcada hipotonía con disminución o abolición de los reflejos osteotendinosos.

El electroencefalograma es altamente anormal. Al realizar una determinación del amoníaco, frecuentemente excede de los 500 µg %.¹ Existen otras causas de los trastornos metabólicos que pueden presentar hiperamoniemia sintomática en el niño¹⁻² como son: la disfunción hepática grave, acidosis metabólica intensa, trastornos del metabolismo del propionato en el niño pequeño, y la hiperamoniemia transitoria del recién nacido pretérmino, estas últimas descartables en nuestro paciente por la clínica y exámenes complementarios.

El primer paso para el estudio de un paciente con hiperamoniemia en que se sospeche un déficit enzimático del ciclo de la urea es determinar la concentración de aminoácidos en orina y sangre para orientarnos a localizar el lugar del bloqueo en el ciclo de la urea, en estos pacientes puede observarse niveles de nitrógeno ureico bajos,² el estudio enzimático de fibroblastos o eritrocitos y en ocasiones el estado anatomopatológico¹⁻² del tejido hepático completan el diagnóstico.

LOS DEFICITS ENZIMATICOS DEL CICLO DE LA UREA

1. Deficiencia de la carbamilfosfato sintetasa⁴⁻⁶

Se han identificado 2 formas en este trastorno, una de tipo fetal, que aparece en el período neonatal y otra de comienzo tardío con retraso mental acompañado o no de vómitos y letargia. La primera depende de la ausencia total de la actividad enzimática, este defecto se hereda de forma autosómica recesiva. Los pequeños con esta enfermedad han sido tratados con restricción proteica, así como con la administración de análogos alfacetoácidos de aminoácidos esenciales con resultados variables.⁷ Se observa asociado con frecuencia aumento de glutamida o glicina.¹⁻³

No obstante, en un paciente con hiperamonemia congénita que no se acumulen aminoácidos ni ácidos orgánicos, este déficit enzimático del ciclo de la urea, es el que debe sospecharse.¹

2. Deficiencia de ornitina transcarbamilasa.^{8,9}

Es un trastorno ligado al cromosoma X que produce enfermedad grave y siempre fatal en período neonatal en varones (homocigotos), en las hembras (heterocigotos) pueden manifestarse síntomas si sufren estrés, pero por lo general su evolución es benigna. Por la ausencia de esta enzima el carbamil fosfato se acumula y se usa en la síntesis de pirimidina, se forman así grandes cantidades de ácido orótico, que se excretan en orina.^{1,2} Los estudios con tejido hepático han mostrado irregularidad de hepatocitos afectados.¹⁰

3. Deficiencia de sintetasa de ácido arginosuccínico (citrulinemia).^{11,12}

Los niños que presentan déficit enzimático total mueren en la infancia, otros con defectos parciales cursan con retraso mental. Esta entidad no se manifiesta por lo general en el período perinatal, pero se ha señalado una variedad en ese período y es letal.¹³ Este trastorno se diferencia del resto del ciclo de la urea por aumento de citrulina en sangre y otros líquidos. la deficiencia enzimática puede observarse en fibroblastos de niños afectados.

4. Deficiencia de arginosuccinasa (arginosuccínico-acidemia).¹⁴

Puede manifestarse en el período neonatal¹⁵ o ser de comienzo tardío.³ El defecto en el ciclo de la urea de estos pacientes puede estar limitado al cerebro y se transmite por gen autosómico recesivo.

En algunos de estos pacientes aparece un signo peculiar de la enfermedad que es el pelo quebradizo y friable (trichorrexia nodosa).¹ La enzima que muestra deficiencia en este trastorno puede medirse con eritrocitos.³ Debe analizarse el ácido arginosuccínico en orina o líquido cefalorraquídeo (LCR), pues en el análisis de sangre no siempre se encuentra elevado por su inestabilidad.¹

5. Déficit de arginasa (argininemia).¹⁶

Se produce retardo mental, displejía espástica, convulsiones, vómitos recurrentes, hepatomegalia y atrofia cerebral. La arginina está aumentada en sangre, LCR y orina. Existe aumento de cistina en orina. Se puede mostrar deficiencias de enzima en eritrocitos.³

6. Déficit de ornitina descarboxilasa (ornitininemia).¹⁶

Se han descrito 3 tipos (sólo el primero causa hiperamonemia).

a. Presenta retraso mental, convulsiones mioclónicas, irritabilidad, letargia, ornitina alta en plasma y orina. El amoníaco muestra cifras elevadas, pero no intensas. Hay hemocitrulina en orina.

- b. Retraso mental, existe evidencia de enfermedad hepática y disfunción tubular renal. Hay ligero aumento de orritina, pero no hay hiperamonemia.
- c. Desarrollo mental normal, disturbios en la visión (atrofia de coroides o retina). Hay aumento de ornitina en sangre pero no hay hiperamonemia, ni hemocitrulina en orina.

Todo paciente con hiperamonemia severa debe ser atendido de forma agresiva con exanguinotransfusión y/o diálisis peritoneal.

En el caso de la hiperamonemia transitoria del recién nacido los niveles disminuirán en pocos días y no volverán a subir a pesar de la alimentación proteica.¹

En nuestro paciente detectamos discreta alcalosis metabólica como la encontrada en un caso similar descrito por *Hommes*.⁶

En la cromatografía de aminoácidos en sangre y orina, no encontramos alteraciones ni indicios clinicohumorales de lesión hepática.

CONCLUSIONES

1. Este paciente padece de un déficit enzimático del ciclo de la urea causante de su hiperamonemia, dentro del cual, por las características referidas, es un déficit parcial de la carbamilfosfato sintetasa su causa.
2. Con la restricción proteica ($1 \text{ g} \times \text{kg} \times \text{día}$), las cifras elevadas de amoníaco fueron disminuyendo paulatinamente, por lo cual, en los meses siguientes la evolución del desarrollo psicomotor mejoró, y se hicieron normales el tono muscular, y los reflejos, posteriormente comenzó a caminar. Los electroencefalogramas se han hecho normales, por supuesto, la lesión inicial del sistema nervioso central provocó que el daño mental fuera irreversible.

SUMMARY

Piñero Lamas R. et al.: *Congenital hyperammonemia. Report of a patient.*

The case of a patient suffering congenital hyperammonemia due to enzymatic deficit in urea cycle is presented. It is stated that according to clinical and humoral characteristics it must be due to a partial deficit of carbamyl phosphate synthetase. Concerning comments are exposed.

RÉSUMÉ

Piñero Lamas R. et al.: *Hyperammoniémie congénitale. A propos d'une observation.*

Les auteurs rapportent un cas d'hyperammoniémie congénitale par déficit enzymatique du cycle de l'urée. Etant donné les caractéristiques cliniques et humorales, il semble être dû à un déficit partiel de carbamylphosphate synthétase. Des commentaires sur ce sujet sont faits.

BIBLIOGRAFIA

1. *Nyhan, W. L.*: Understanding inherited metabolic disease. *Clin Symp* 32 (5): 11, 1980.
2. *Kyriackos, A., L. J. Shapiro*: Consideraciones Genéticas y Metabólicas en el neonato enfermo. *Genética Médica. Pediatr Clin North Am* 3: 431, 1978.
3. *Grant, M.; H. Auerbach*: Inborn erro of metabolism. *En: Nelson, W*: Text book of Pediatrics. EE.UU., W. B. Saunders Co., 1979.
4. *Freeman, J. M. et al.*: Ammonia intoxication due to a congenital deficit in urea synthesis. *J Pediatric* 65: 1039, 1064.

5. *Freeman, S. M. et al.*: Congenital hyperammonemia. Association with hyperglycinemia, and decreased level of carbamyl phosphate synthetase. *Arch Neurolg* 23: 430, 1970.
6. *Hommes, F. A. et al.*: Carbamyl phosphate synthetase deficiency in an infant with severe renal damage. *Arch Dis Child* 44: 668, 1969.
7. *Batshaw, M. et al.*: Long term management of a case of carbamyl phosphate synthetase deficiency using keto analogues and by droxyanalogues of essential aminoacids. *Pediatrics* 58: 227, 1976.
8. *Levin, B. et al.*: Biochemical investigation of hyperammonemia. *Lancet* 2: 170, 1969.
9. *Russel, A. et al.*: Hyperammonemia: A new instance of an inborn enzymatic defect of the biosynthesis of urea. *Lancet* 2: 699, 1962.
10. *Ricciuti, F. et al.*: X Chromosome inactivation in human liver confirmative of X linkage of ornithine transcarbamylase. *Am J Hum Genet* 28: 232, 1976.
11. *Mc Murrey, et al.*: Citrullinuria. *Pediatrics* 32: 347, 1963.
12. *Marrow, G. et al.*: Citrullinemia with defective urea production. *Pediatrics* 40: 565, 1976.
13. *Van der Zee, S. et al.*: Citrullinemia with rapidly fatal neonatal course. *Arch Dis Child* 46: 387, 1971.
14. *Allen, J. K. et al.*: A disease by severe mental deficiency and a agross abnormality of aminoacid metabolism. *Lancet* 1: 182, 1958.
15. *Carton, D. et al.*: Arginosuccinic aciduria neonatal variant with rapid fatal course. *Acta Paediatric Scand* 58: 528, 1969.
16. *Summett, R.*: Aminoacid metabolism and transport defects. *Synopsis of Pediatrics*, 5ta. ed. Hughes, G., Mosby Co., 1980.

Recibido: 10 de julio de 1986. Aprobado: 28 de agosto de 1986.

Dr. *Regino Piñeiro Lamas*. Hospital Docente Pediátrico del Cerro. Calzada del Cerro No. 2002 entre Monasterio y Santa Teresa, municipio Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba.;