

Trastornos ciclo de la urea; diagnóstico y tratamiento

Dr JC Herranz - Medicina Interna
Idc-Hospital General de Catalunya

Trastornos del ciclo de la urea



Ciclo de la Urea

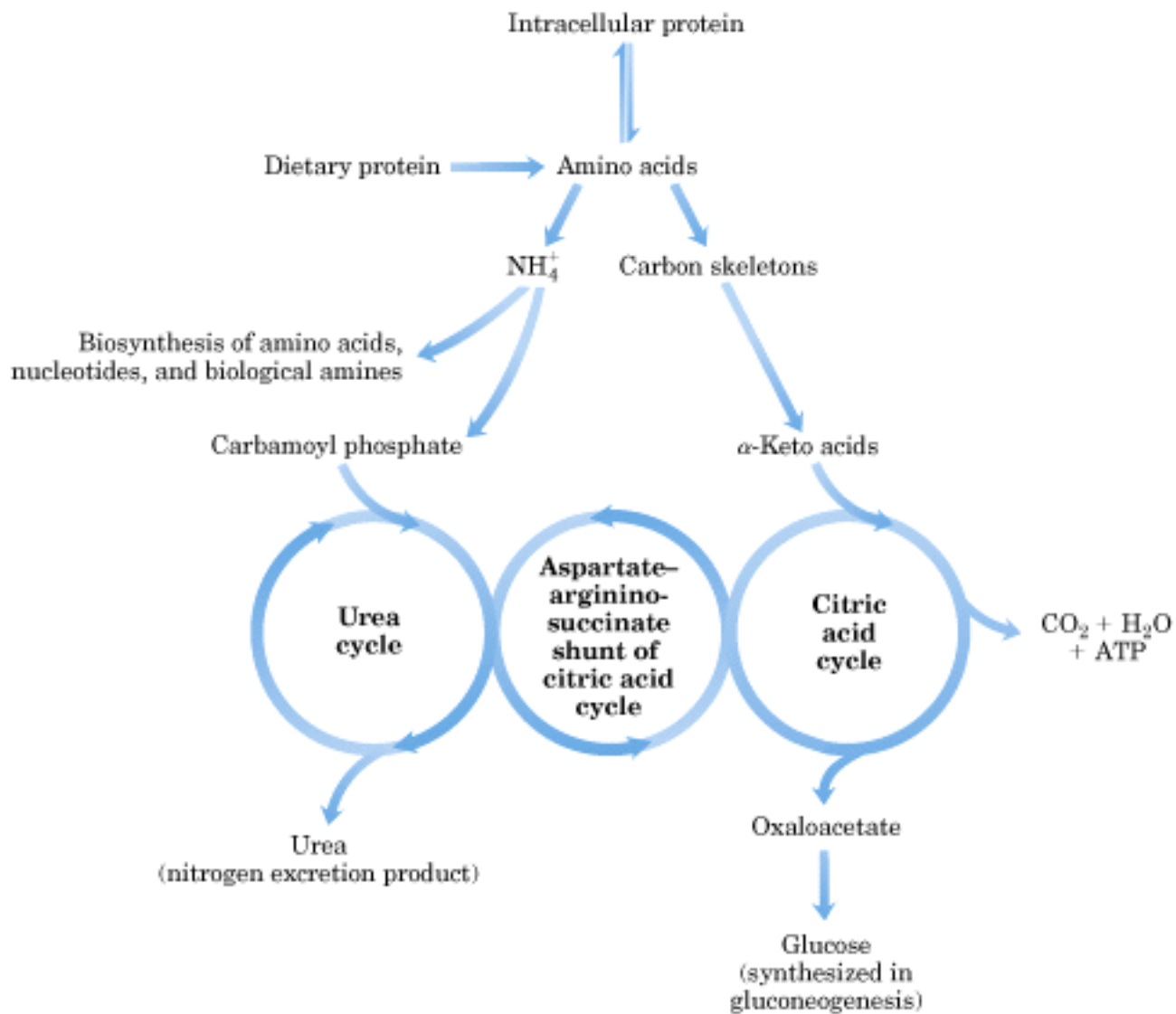
- El ciclo de la urea está conectado con el ciclo del ácido cítrico llamado doble ciclo de Krebs.
- El flujo nitrogenado aumenta sobretodo cuando aumenta el catabolismo proteico.

Ciclo de la urea

Seis reacciones metabólicas que consiguen la eliminación de amonio producido por la degradación de aminoácidos u otros compuestos nitrogenados.

Biosíntesis y degradación de la arginina.

Hígado es el único órgano donde el ciclo de la urea es completo.



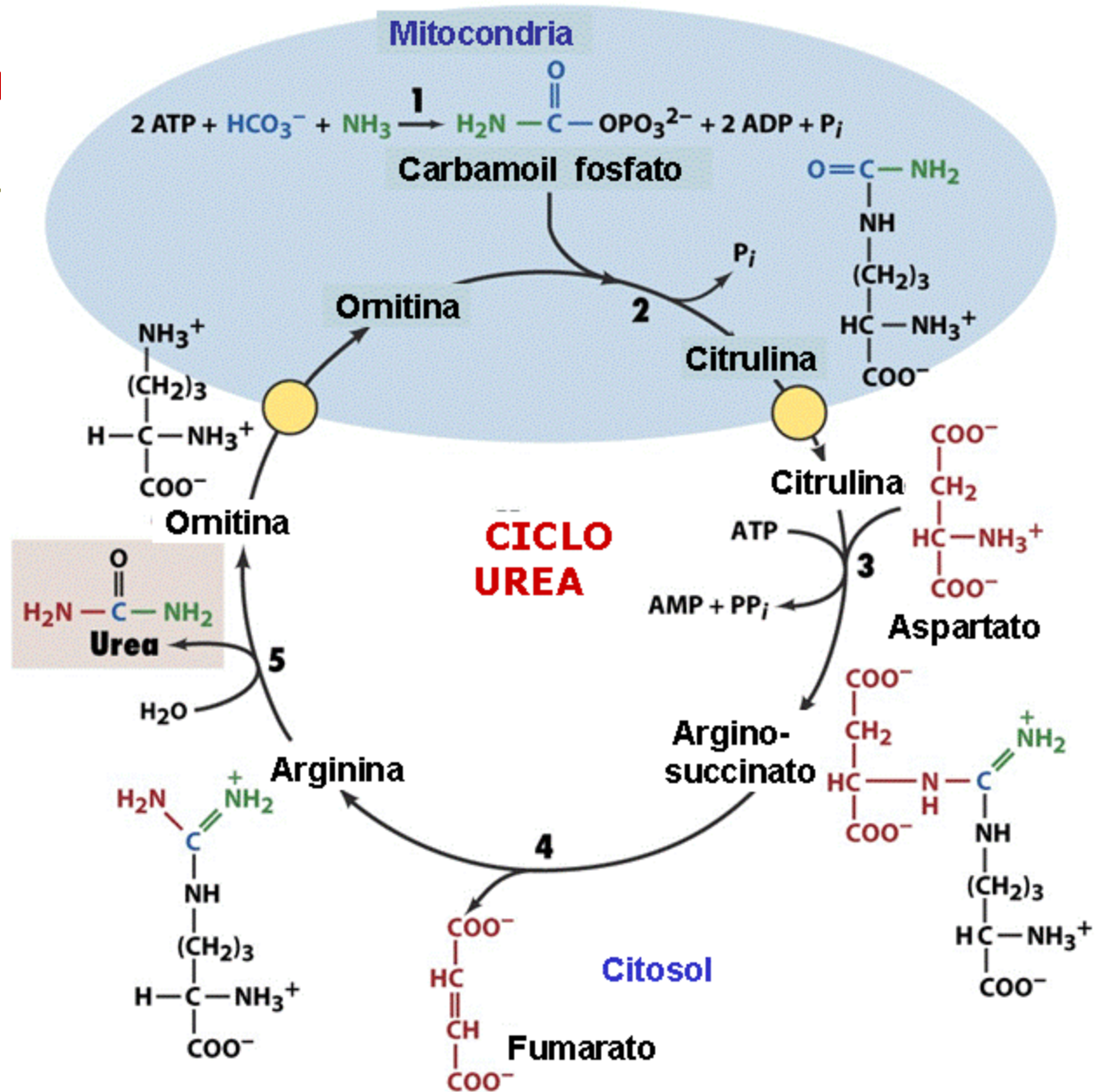
ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

- Los desórdenes del ciclo de la urea se incluyen en la categoría de errores innatos del metabolismo.
- Se cree que hasta el 20% de Síndrome infantil de muerte súbita se puede atribuir a errores innatos del metabolismo no diagnosticados v.g ciclo urea.
- Incidencia estimada en 1 de 10000 nacimientos.

Errores ciclo de la urea

- **Defectos del ciclo de la urea** son enfermedades genéticas.
- El ciclo de la urea implica que el nitrógeno, que es un residuo de las proteínas, se elimine de la sangre y se convierta en urea.
- En desórdenes del ciclo de la urea, el nitrógeno se acumula bajo la forma de amoníaco, siendo altamente tóxico. El amoníaco causa edema cerebral y/o muerte.

Ciclo



Deficiencias enzimáticas

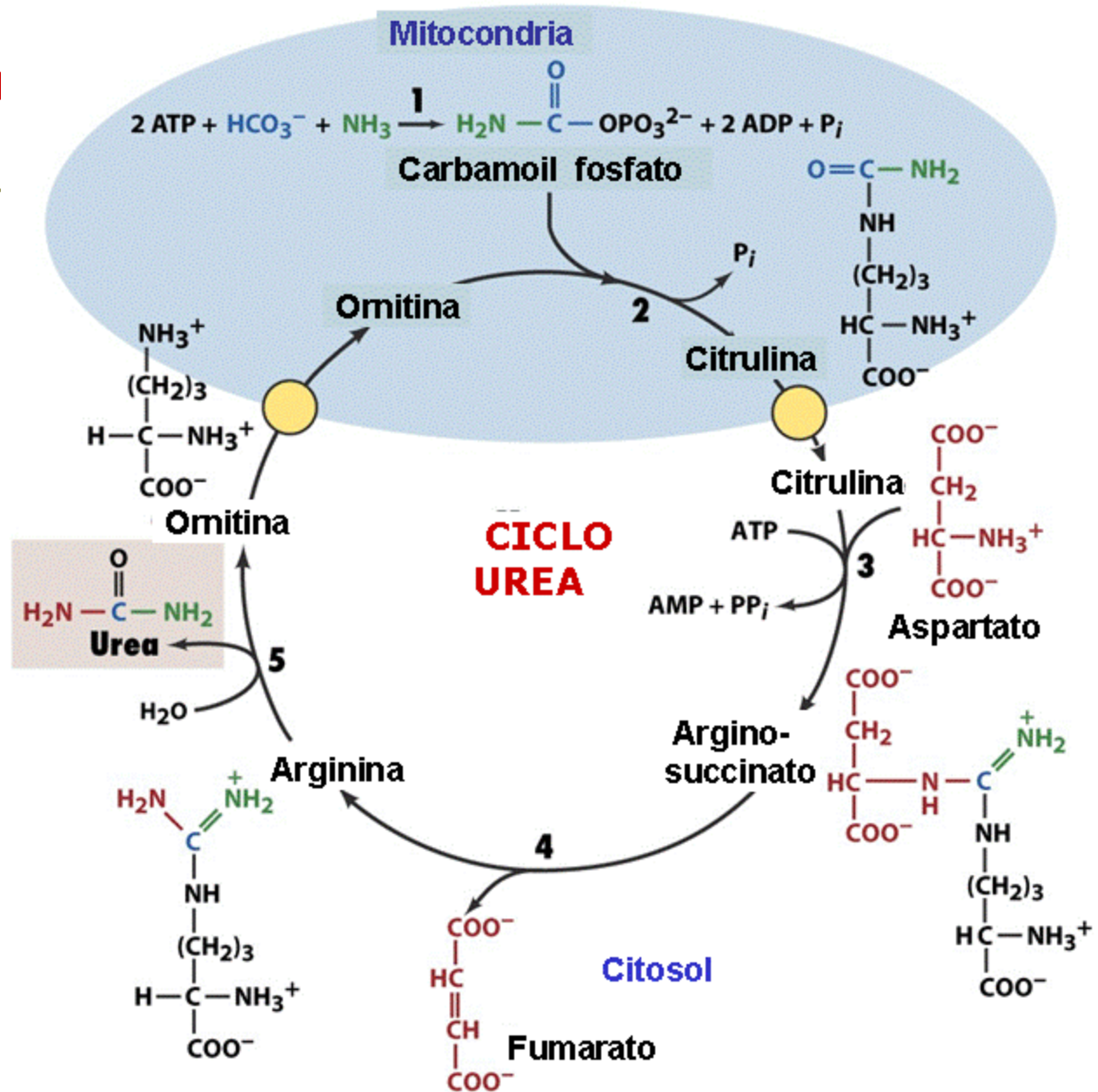
- 1. Carbamilfosfato sintetasa 1 (CPSD 1)
- 2. Ornitin transcarbamilasa (OTCD)
- 3. Argininosuccinato sintetasa (ASSD)
- 4. Argininosuccinato liasa (ASLD)
- 5. Arginasa 1 (ARG 1D)

Otros déficits ciclo de la urea

Defectos de la N-acetil glutamato sintetasa, que conducen a la deficiencia de N-acetil glutamato, potente activador del enzima CPS 1,

Alteraciones del antiportador ornitina/citrulina mitocondrial, que causan el denominado síndrome HHH (hiperornitinemia-hiperamoniemia-homocitrulinuria).

Ciclo



Genética

- Los defectos del ciclo de la urea se deben a trastornos autosómicos recesivos, excepto la OTCD, la más prevalente y conocida de las deficiencias, ligada al cromosoma X.

Genética

Variabilidad clínica muy importante en mujeres heterocigotas afectas de OCTD, debido al fenómeno de lionización.

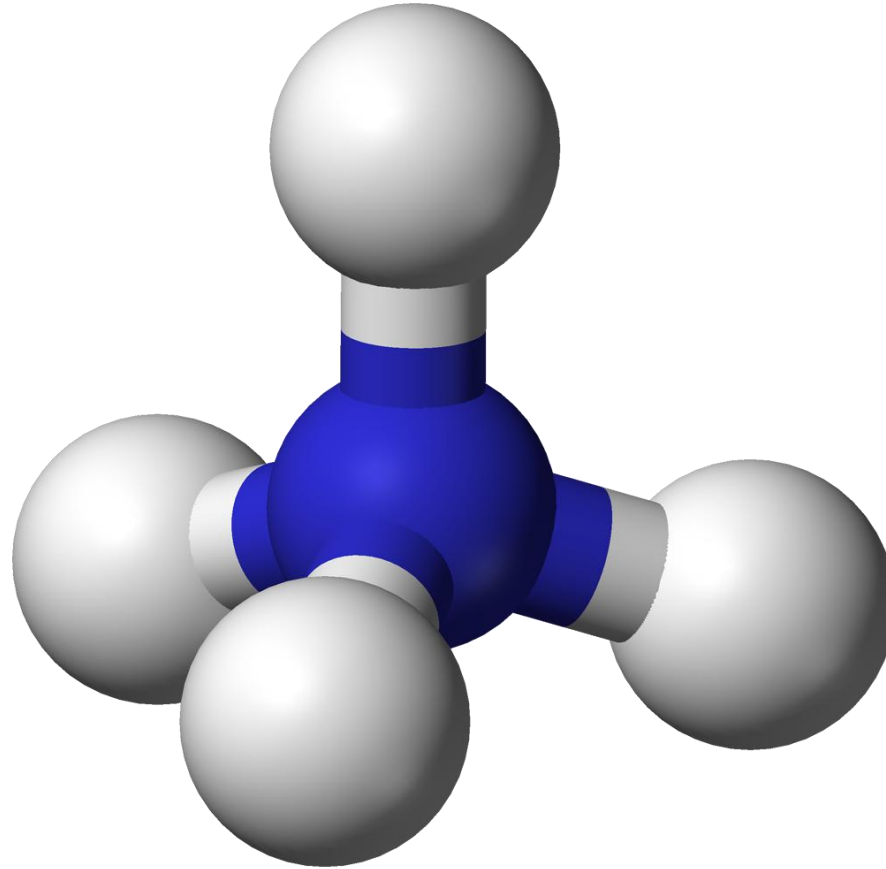
Genética

- La lionización es la inactivación de un cromosoma X mediante metilación; forma parte de los mecanismos de compensación de dosis génica evitándose que las hembras expresen el doble de producto génico por disponer de 2 cromosomas X.

Genética

- Además del OCTD en los demás transtornos tampoco hay una clara correspondencia genotipo fenotipo

Diagnóstico



Diagnóstico

- La sospecha de los trastornos del ciclo de la urea se realiza por la presencia de hiperamonemia aguda o crónica, o en estudios por familiares afectados. Determinar correctamente el amonio plasmático es de vital importancia.

Amonio

- Determinación enzimática en plasma, preferiblemente EDTA
- Sin torniquete, sin contracción muscular
- Tubo tapado y en frío
- Determinarlo lo antes posible
- También en sangre arterial

Hiperamonemia

- Se considera hiperamonemia significativa un valor de amonio plasmático $>150 \mu\text{mol/L}$ durante el período neonatal y $> 80 \mu\text{mol/L}$ posteriormente (aunque depende de los valores de referencia de cada laboratorio).

Diagnóstico diferencial

Congénitas	Adquiridas
Defectos de la beta oxidación de ácidos grasos	Miscelánea (muy infrecuentes en su conjunto): Infección urinaria por gérmenes ureasa-positivos Hidronefrosis Vejiga neurógena Doble sistema ureteroplelocaical Fístula colo-vesical Postoperatorio de ureterosigmoidostomía Postoperatorio de resección transuretral de próstata (muy infrecuente) Altas dosis de quimioterapia Pretrasplante de médula ósea Malignidad hematológica Sobrecrecimiento bacteriano (síndrome de asa ciega) Emplema por anaerobios (Bacteroides fragilis) Nutrición parenteral crónica (con aminoácidos esenciales) Deficiencia adquirida de carnitina Hemodiálisis crónica Tratamiento con ácido valproico Cirrosis hepática

Diagnóstico diferencial

Congénitas	Adquiridas
Trastornos del ciclo de la urea	Enfermedad hepática: (causa más común) Cirrosis Hepatitis aguda y crónica Inducida por fármacos Síndrome de Reye
Acidurias orgánicas	Fármacos: Ácido valproico 5-fluorouracilo Asparaginasa Primidona Tratamiento con Vitamina D en insuficiencia renal crónica
Deficiencia de piruvato decarboxilasa	Malignidad: (causa muy rara) Leucemias agudas Mieloma múltiple
Síndrome hiperamonémico hiperinsulínico	
Deficit de carnitina: Defectos congénitos asociados con fallo hepático. Enfermedad de Wilson. Deficiencia de alfa 1-antitripsina.	

Clínica

- Las hiperamonienias leves o moderadas pueden acompañarse de rechazo del alimento, vómitos, retraso en el crecimiento, mareos, obnubilación, ataxia, irritabilidad, espasticidad, dependiendo del déficit enzimático, la alimentación y la edad del paciente.

Clínica

- Elevaciones superiores pueden asociarse a convulsiones, letargia, apnea o coma.

Formas de presentación

- Neonatal
- Infantil
- Adultos (late onset presentation)

Período neonatal

Los niños con desórdenes graves del ciclo de la urea desde las primeras 24 horas:

Irritabilidad, vómitos y posteriormente letargo, hipotonía, fracaso respiratorio, y coma.

Si no es tratado, el niño morirá.

Estos síntomas son causados por los niveles elevados de amoníaco en la sangre.

Los síntomas neonatales agudos más frecuente son debidos a Deficiencia de OTC.

Sintomatología infantil

- Niños con déficit leve o moderado pueden no mostrar síntomas durante la niñez temprana, o pueden ser diagnosticados tras diagnosticar a un familiar.
- Los síntomas tempranos pueden incluir alteración del comportamiento, negación a comer carne u otros alimentos de alto valor proteico.

Clínica infantil

- Síntomas más graves pueden incluir episodios frecuentes de vómitos, especialmente tras comidas de alto valor proteico.
- Letargo y delirium , en retraso de tratamiento coma y muerte.
- La crisis se diagnostica a veces como Síndrome de Reye.

Manifestaciones específicas

- Fragilidad capilar por tricorexis nodosa en la ASD
- Diplejía espástica progresiva en ARG1D y el síndrome HHH

Clínica adultos

- Los diagnósticos de errores del ciclo de la urea han aumentado en la última década.
- Episodios de letargo y delirium.
- Los síntomas de debut en el adulto se han observado después de postoperatorios (cirugía bariátrica), enfermedades (fiebre), postparto y tras uso de fármacos (fundamentalmente el valproato y ciertos quimioterápicos como el 5-fluoruracilo).

Clínica adultos

- Predominan los trastornos psiquiátricos, de comportamiento, y cuadros de encefalopatía recurrente desencadenada por situaciones de estrés catabólico o fármacos, asociado en muchas ocasiones con trastornos alimentarios.

Diagnóstico

- Niveles elevados de amonio en crisis en ausencia de otras causas es muy sugestivo.
- Una condición común es la alcalosis respiratoria y la hiperamoniemia que conduce a la intoxicación por amoníaco.

Bioquímica

- Hemograma, bioquímica, sedimento de orina y equilibrio ácido-base, además de otras más específicas, como amonio y aminoácidos plasmáticos.
- Ácido láctico, pirúvico, carnitina total y libre, así como el estudio en orina de aminoácidos, ácido orótico y ácidos orgánicos para descartar otras causas.

Bioquímica

- Es muy sugestivo de trastorno del ciclo de la urea un paciente con clínica compatible y que presenta hiperamonemia con glucemia normal, cetonuria negativa y ácido láctico normal.

Bioquímica

- La arginina se encuentra disminuida en todos los déficits excepto en la argininemia.
- Dos de los déficits más frecuentes corresponden a la parte alta del ciclo (OTC y CPS) presentan niveles bajos de citrulina, siendo determinante para diferenciarlos la cuantificación del ácido orótico en orina, que estará aumentado en la OTC.

Diagnóstico definitivo

- Pruebas diagnósticas definitivas son: la cuantificación enzimática por biopsia hepática y/o intestinal y el estudio genético de mutaciones.

TRATAMIENTO



Limitación proteica



- Además de individualizada, debe adaptarse a la situación clínica del paciente.
- En caso de descompensaciones medias o graves es necesario suprimir temporalmente la ingesta proteica, no más de 48h.
- En descompensaciones leves la ingesta proteica se reduce un 50% .

SUPLEMENTACIÓN

SUPLEMENTAR CON ARGININA Y CITRULINA

- ARGININA: El objetivo de la suplementación es mantener sus valores plasmáticos entre 50 y 200 mmol/l.
- CITRULINA: La dosificación recomendada es de 170 mg/kg/día. Existen preparados comerciales de L-citrulina para uso oral.

OTROS SUPLEMENTOS

- *Carnitina*: diferentes estudios parecen demostrar que existe una depleción en las crisis.
- Suplementos de folato y piridoxina incrementando de tres a cinco veces las recomendaciones generales.

Laxantes y antibióticos

- La administración de lactulosa reduce el amoníaco por su acción de acidificar el colon. Las bacterias metabolizan la levulosa para acidificar los subproductos que entonces promueven la excreción de amoníaco en las heces como iones de amoníaco, NH_4^+ .
- Los antibióticos pueden ser administrados para reducir la carga bacteriana que produce amoníaco intestinal.

Tratamiento quelante agudo

- El **BENZOATO de sodio y el FENILACETATO de sodio** se unen a la glicina (formando hipurato) y a la glutamina (formando fenilacetilglutamina), respectivamente. Estos últimos compuestos, que contienen el nitrógeno del amoníaco, son excretados en las heces.
- El Ammunol es una solución intravenosa de 10% de benzoato de sodio y 10% de fenilacetato de sodio aprobada por la FDA, usado en el tratamiento de hiperamoniemia **aguda** en pacientes con UCD.

Tratamiento quelante crónico

- El Buphenyl es una medicación oral aprobada por la FDA para la terapia adjunta **crónica** de hiperamonemia en pacientes con UCD.

TRATAMIENTO DE CRISIS GRAVE



TRATAMIENTO DE CRISIS GRAVE

- La hemodiálisis es el único medio eficaz para reducir **rápidamente** el nivel de amoníaco circulante en pacientes con UCD.
- Transplante hepático.

TRATAMIENTO

- Trasplante hepático.

Sospecha

- Muerte infantil en árbol familiar
- Familiares con Síndrome de Reye en infancia
- Familiares diagnosticados de trastorno psiquiátrico grave
- Puede haber saltos familiares (fenómeno de inactivación selectiva)

Resumen

- En cuadros de encefalopatía metabólica solicitar amonio plasmático.
- En caso de sospecha tratamiento etiológico y sintomático.

Defectos de 1:10000 habitantes es el doble de frecuente que el cáncer de vejiga femenino o la misma que el autismo.

GRACIAS POR SU ATENCIÓN

