

## Déficit de ornitina transcarbamilasa. Caso clínico

### *Ornithine carbamoyltransferase deficiency. A clinical case*

Dr. Gonzalo Herráiz Gastesi<sup>a</sup>, Dr. Oscar Esteban Jiménez<sup>b</sup>, Dra. María Jesús Blasco Pérez-Aramendia<sup>c</sup>,  
Dra. María Carmen Martínez Raposo-Piedrafita<sup>b</sup>, Dra. Ana Delia Cebollada Gracia<sup>b</sup>, Dra. Ana Lloris Moraleja<sup>b</sup>

#### RESUMEN

Los trastornos del ciclo de la urea suponen hasta el 60% de las hiperamoniemias graves neonatales. La base de los trastornos de este ciclo deriva en el déficit de una de sus enzimas. El déficit de la enzima ornitina transcarbamilasa es el más frecuente. Su pronóstico dependerá del grado de deficiencia enzimática, la edad, la precocidad del diagnóstico e inicio del tratamiento. Presentamos el caso de un adolescente que, a partir de un cuadro de parálisis facial periférica tratado con prednisona, presentó agravamiento de su estado general y falleció a los pocos días. Las cifras elevadas de amoníaco en sangre hicieron sospechar tardíamente de una alteración congénita del ciclo de la urea, que fue confirmada por su estudio genético post mortem. Se estudiaron los familiares y se asesoró a los afectos y portadores. Reflexionamos sobre la importancia de los programas de cribado neonatal y la posibilidad de aplicarlos en la detección de los errores congénitos del metabolismo.

**Palabras clave:** cribado neonatal, trastornos innatos del ciclo de la urea, enfermedad por deficiencia de ornitina carbamoyltransferasa.

#### ABSTRACT

Disorders of urea cycle account for up to 60% of severe neonatal hyperamoniemias. The base of this cycle disorders results in a deficit of its enzymes. Deficiency of the enzyme ornithine transcarbamilase is the most frequently detected. The prognosis depends on the degree of enzyme deficiency, age, early diagnosis and initiation of treatment. We report the case of a teenager who was treated with prednisone because of a peripheral facial palsy. He showed a progressive worsening and died a few days later. The high levels of ammonia made suspect a congenital disorder of urea cycle. The postmortem genetic study confirmed it. We studied the family and advised carriers. We reflect about the importance of the neonatal screening programs and their applicability for detection of inborn errors of metabolism.

**Key words:** neonatal screening, urea cycle disorders, inborn, ornithine carbamoyltransferase deficiency disease.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.e94>

- Consulta de Gastroenterología Infantil en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Valdefierro.
- Pediatría de Atención Primaria. Centro de Salud de Valdefierro. Zaragoza, España.

#### Correspondencia:

Dr. Gonzalo Herráiz Gastesi: gherraiz@hotmail.com

*Conflicto de intereses:* ninguno que declarar.

Recibido: 1-7-2014

Aceptado: 15-10-2014

#### INTRODUCCIÓN

Los trastornos del ciclo de la urea, con una frecuencia global de 1:25 000-46 000 nacimientos,<sup>1-3</sup> suponen hasta el 60% de las hiperamoniemias graves neonatales. La base de los trastornos de este ciclo deriva en el déficit de una de sus enzimas. El déficit más frecuente (1/14 000) es el de ornitina transcarbamilasa (OTC).<sup>4,5</sup> El déficit de OTC es de herencia ligada al cromosoma X (Xp21.1), con una amplia variabilidad de presentaciones clínicas. La edad de presentación oscila desde el período neonatal hasta la edad adulta.<sup>6,7</sup> Los varones homocigóticos suelen comenzar con un coma hiperamoniémico en el período neonatal, mientras que las mujeres pueden estar asintomáticas o presentar síntomas en edades más avanzadas. Se caracteriza por una elevación de amonio, glutamina y alanina en sangre, aumento de ácido orótico en orina y disminución de citrulina plasmática. Estos datos, junto con un incremento de excreción de ácido orótico tras una sobrecarga de alopurinol, establecen el diagnóstico bioquímico del déficit de OTC. La biopsia hepática y el análisis de ADN confirmarán la sospecha analítica. Su pronóstico dependerá del grado de deficiencia enzimática, de la edad, la precocidad del diagnóstico e inicio del tratamiento.

#### CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón controlado en nuestro Centro de Salud (CS) desde su nacimiento hasta su defunción a los 17 años. Era un niño inapetente, controlado por hiperbilirrubinemia no conjugada, sugestiva de enfermedad de Gilbert y déficit de los factores VII y X de la coagulación. Entre los antecedentes familiares, se destacan el fallecimiento de un tío de la familia materna por insuficiencia hepática no filiada y la muerte súbita, de causa no estudiada, de un primo segundo a los 17 años.

La evolución del paciente fue favorable hasta que, a los 17 años, debutó con un cuadro de malestar general y parálisis facial periférica derecha, que fue tratado con prednisona de 1 mg/kg/día en pauta decreciente. A los 14 días, se agravó su estado general con gran astenia,

náuseas, nerviosismo y alteración del ciclo sueño-vigilia. No presentó hematuria, ni coluria, ni acolia. Al momento de la exploración física, se destacaba tez terrosa y tinte icterico. Con la sospecha inicial de exacerbación del síndrome de Gilbert secundario a la toma de prednisona, desde AP (Atención Primaria), se solicitó analítica urgente y se suspendió el tratamiento corticoideo. Los resultados mostraron un hemograma normal, bilirrubina total de 5,27 ng/dL (< 1,5 mg/dL), AST de 59 UI/L (7-34 UI/L), ALT de 269 UI/L (3-28 UI/L), GGT de 22 UI/L (5-50 UI/L), actividad de protrombina del 47% (80-120%), INR de 1,7 (0,96-1,3) y fibrinógeno de 121 mg/dL (100-350 mg/dL).

Su estado general empeoró progresivamente e ingresó en el Hospital con sospecha de insuficiencia suprarrenal aguda secundaria a privación de prednisona. Desarrolló desorientación temporoespacial, fluctuaciones de consciencia y un marcado temblor en forma de aleteo, que sugirió encefalopatía hepática. La tomografía axial computada (TAC) y la ecografía abdominales fueron normales. Presentó un ascenso progresivo de bilirrubina total hasta 7,1 ng/dL, amoniaco de 433 ug/dL (15-45 ug/dL), lactato basal de 1,99 mmol/L (< 2 mmol/L) y un descenso en la actividad de protrombina al 44%. Ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por deterioro neurológico progresivo, con TAC cerebral compatible con encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia subdural tentorial y hemorragia subaracnoidea. Las cifras de amoniaco y de bilirrubina total empeoraron notablemente, 1723 ug/dL y 10,7 ng/dL, respectivamente. Ante la sospecha de alteración congénita en el metabolismo del ciclo de la urea, se inició plasmaféresis y hemofiltración venovenosa continua para disminuir la bilirrubina y amoniaco, que llegó a un pico de 4535 ug/dL. Se añadió benzoato sódico, carbaglutamina y L-carnitina, así como nutrición parenteral exenta de proteínas. El paciente falleció a los 7 días de hospitalización.

De acuerdo con la familia, se enviaron muestras de orina y sangre al centro de detección de alteraciones congénitas y se realizó una biopsia hepática post mortem, que detectó una mutación en el gen OTC c.622G>A/p.A208T. El estudio familiar reveló que madre y tía eran portadoras heterocigóticas. También se detectó la anomalía en un hermano asintomático (hemicigosis) y en el abuelo materno tras el test de alopurinol. Se celebró una reunión del equipo del CS para

acordar el especial cuidado y manejo de este grupo familiar. Se asesoró a los portadores sobre su posible transmisión a la descendencia (herencia ligada al cromosoma X), así como del riesgo de descompensación hiperamoniémica ante situaciones de hipercatabolismo y por alta ingesta de proteínas (control de dieta y ejercicio físico). Se puso en contacto a los portadores con la Unidad de Metabolopatías del Hospital de referencia, donde existen los medios necesarios para el tratamiento inmediato en caso de descompensación.

## DISCUSIÓN

La mutación en el gen OTC c.622G>A/p.A208T, descrita en 1996 por Van Diggelen, está asociada al debut tardío y la conservación de cierta actividad enzimática residual.<sup>8,9</sup> Los portadores de esta mutación se encuentran en permanente riesgo de descompensación aguda y potencialmente grave ante cualquier estado hipercatabólico. Esto justifica la evolución tardía de nuestro paciente y la reflexión sobre el beneficio que hubiera supuesto haberlo diagnosticado de manera precoz.

Los trastornos del ciclo de la urea forman parte de los errores congénitos del metabolismo (ECM), que, a su vez, constituyen un grupo de enfermedades cuya identificación presintomática, mediante los programas de cribado neonatal (PCN), podría ser fundamental para eliminar o reducir la morbilidad, mortalidad precoz o discapacidades asociadas a estas.<sup>10</sup>

Los avances tecnológicos, junto con el desarrollo en el diagnóstico y la incorporación de nuevos tratamientos,<sup>10</sup> han abierto otras posibilidades para la incorporación de detecciones en los PCN. Es el caso de la espectrometría de masa en tándem (EMT), que, a partir del análisis de determinados metabolitos en sangre desecada, consigue un "perfil metabólico" que descarta, al menos, 32 ECM. Distintos países han incorporado la EMT en sus PCN para la detección de los errores congénitos del metabolismo. El más frecuente de estos trastornos es la deficiencia de acil coenzima A dehidrogenasa de cadena media (MCAD).

Este método también puede detectar técnicamente trastornos en el ciclo de la urea, como el del caso presentado.<sup>11</sup> Sin embargo, y aunque en varios países se criban distintos trastornos de los aminoácidos, no hay constancia de que en ningún país se detecte concretamente este déficit por su menor incidencia poblacional.

Existen diferencias entre países a la hora de qué panel de enfermedades incluir en los PCN. En España, desde 2012, existen 18 centros de cribado, de los que 8 han adquirido la tecnología para desarrollar el cribado neonatal ampliado. Sin embargo, no existe uniformidad en el panel de enfermedades por cribar. Esta falta de consenso hizo que representantes de cada una de las comunidades autónomas crearan el documento "Programas de cribado neonatal en España. Actualización y propuestas de futuro".<sup>10</sup> Dicho documento recoge información científico-técnica de cada una de las enfermedades que deberían cribarse. Reformulan y actualizan los criterios de inclusión de nuevas enfermedades en los PCN. (Tabla 1).

En Estados Unidos, la mayoría de los estados contemplan, en sus programas, hasta más de 40 enfermedades, que incluyen fenilcetonuria (PKU), hipotiroidismo congénito (HC) y galactosemia (GAL), así como enfermedad de células falciformes. En América Latina, el HC es el trastorno más cribado. Para PKU e HC, existe un programa nacional en Brasil, Chile, Cuba, Costa Rica y Uruguay, mientras que, en Argentina, Paraguay, Colombia y México, es regional. El programa de Costa Rica abarca 24 enfermedades, que incluyen PKU, HC, leucinosi, hiperplasia suprarrenal congénita (HAC), GAL y enfermedad de células falciformes. En la zona de Asia-Pacífico, el HC es la enfermedad más frecuentemente analizada, seguida de PKU, GAL, leucinosi e HAC. En la Unión Europea, la detección de la PKU e HC es una exigencia de todos los Estados miembros.

En definitiva, cada región determina las patologías y los procedimientos de cribado para sus programas considerando sus capacidades técnicas, financieras y de gestión sanitaria, así como la incidencia y relevancia que una determinada patología tiene a nivel local.

Podemos concluir que, aunque los avances técnicos serán los que aporten los datos de interés en el conocimiento del déficit de OTC y de otros ECM, la orientación diagnóstica debe iniciarse desde el razonamiento y la exploración clínica, proceso en el que el pediatra y el médico de familia se hallan en una posición privilegiada. La coordinación entre los niveles asistenciales y el acompañamiento a lo largo del proceso diagnóstico y seguimiento son labores que dominan y pueden asumir. ■

## REFERENCIAS

1. Carretero Colomer M. Trastornos del ciclo de la urea: vías metabólicas alternativas. *Offarm Farmacia y Sociedad* 2004;23(9):136-8.
2. Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr* 2008;97(10):1420-5.
3. Incoronato de Prat A, Lemes Arballo AL, Cerisola Cardozo A, Pérez F, et al. Deficiencia de ornitina transcarbamilasa: presentación de un caso clínico. *Arch Pediatr Urug* 2005;76(3):234-8.
4. Russell A, Levin B, Oberholzer VG, Sinclair L. Hyperammonaemia: a new instance of an inborn enzymatic defect of the biosynthesis of urea. *Lancet* 1962;2(7258):699-700.
5. Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle MD, Sly WS, et al, eds. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill; 2001. Págs.1909-63.
6. Rowe PC, Newman SL, Brusilow SW. Natural history of

TABLA 1. Actualización de criterios de inclusión de enfermedades en un programa de detección precoz según el documento "Programas de cribado neonatal en España. Actualización y propuestas de futuro"

- 1) La enfermedad debe ocurrir con morbilidad mental o física grave y/o mortalidad si no se diagnostica en el período neonatal.
- 2) La búsqueda clínica mediante un simple examen físico no es efectiva y no identifica la enfermedad en este período.
- 3) Existe un tratamiento efectivo disponible.
- 4) El tratamiento precoz mejora significativamente el pronóstico.
- 5) La enfermedad debe tener una incidencia relativamente elevada: > 1 por 10000-15000 recién nacidos.
- 6) Existe un test analítico de cribado, rápido, sencillo, fiable y de bajo coste.
- 7) Los beneficiarios de la inclusión de la enfermedad en los programas de cribado han de ser el niño, en primer lugar, pero también su familia y la sociedad.
- 8) Deben existir unidades clínicas de referencia para establecer el diagnóstico definitivo, el tratamiento y realizar el seguimiento del paciente pediátrico y también para cuando el paciente alcance la edad adulta.
- 9) Debe existir una coordinación entre los centros maternos, donde se realiza la toma de muestra, el laboratorio de cribado, el laboratorio de confirmación diagnóstica (cuando sea distinto al de cribado) y las unidades clínicas de referencia.

- symptomatic partial ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* 1986;314(9):541-7.
7. Dalmau J, Aranda L, Vázquez RM. Trastornos del ciclo de la urea. *Pediatr Integral* 2002;6(8):713-20.
  8. Van Diggelen OP, Zaremba J, He W, Keulemans JL, et al. Asymptomatic and late-onset ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency in males of a five-generation family, caused by an A208T mutation. *Clin Genet* 1996;50(5):310-6.
  9. Aulsems MG, Bakker E, Berger R, Duran M, et al. Asymptomatic and late-onset ornithine transcarbamylase deficiency caused by a A208T mutation: clinical, biochemical, and DNA analyses in a four-generation family. *Am J Med Genet* 1997;68(2):236-9.
  10. Marín Soria JL, Aldamiz-Echevarría L, Castiñeiras Ramos DE, Dalmau Serra J, et al. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad; 2009.
  11. Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Genetic Screening: Programs, Principles and Research. Washington DC: National Academy of Sciences; 1975.