



Invenio

ISSN: 0329-3475

seciyd@ucel.edu.ar

Universidad del Centro Educativo

Latinoamericano

Argentina

Pontón, Raúl Alberto; Cabreriso, María Soledad
Errores congénitos del metabolismo. Hiperamonemia trastornos del ciclo de la urea: reseña temática
Invenio, vol. 11, núm. 20, junio, 2008, pp. 105-124
Universidad del Centro Educativo Latinoamericano
Rosario, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=87702009>

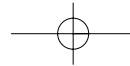
- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

HIPERAMONIEMIA TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA Reseña temática

Raúl Alberto Pontón - María Soledad Cabreriso*

RESUMEN: El presente trabajo no es una investigación experimental, sino una revisión temática sobre los trastornos del ciclo de la urea, de su fisiopatología, de sus manifestaciones clínicas, y de sus tratamientos. Por tratarse de enfermedades que son pasibles de un tratamiento eficaz, creemos necesario la divulgación de estos conocimientos para los profesionales de la nutrición, y para el público en general, con el fin de reducir la importante morbimortalidad que causa el desconocimiento de las mismas.

Palabras claves: ciclo de la urea - amoníaco - desaminación - síntesis de amoníaco.

ABSTRACT: *Congenital metabolic diseases: Hyperammoniemia. Urea cycle disorders.*

This thematic revision deals with urea cycle disorders, its pathophysiology, clinical presentation and therapies. Some of these diseases can be managed with effective treatment, therefore, the authors believe these data should be shared with nutrition practitioners as well as with the general public in order to decrease morbidity and mortality rates due to lack of information.

Key words: urea cycle - ammonia - deamination - ammonia synthesis

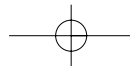
Introducción a la problemática

Los aminoácidos que no son utilizados para la síntesis proteica son catabolizados finalmente por desaminación, dando lugar a la producción de amoníaco libre. Este producto final es muy tóxico para el sistema nervioso central, siendo detoxificado mediante una serie de reacciones enzimáticas que se conocen como ciclo de Krebs-Henseleit o ciclo de la urea.

En los defectos hereditarios de los sistemas enzimáticos del ciclo de la urea se produce un aumento del amoníaco plasmático, pero también existe hiperamoniemia en otros errores congénitos del metabolismo, como es el caso de las acidemias orgánicas.

* *Raúl Alberto Pontón* es Médico Pediatra, graduado en la Universidad Nacional del Litoral. Se desempeña como profesor titular de la cátedra de Nutrición Infantil y de la de Fisiopatología del Niño y Dietoterapia infantil, de la carrera de Licenciatura en Nutrición, en la Universidad del Centro Educativo Latinoamericano. E:mail:raul-ponton@arnet.com.ar

María Soledad Cabreriso es Licenciada en Nutrición, graduada en la Universidad del Centro Educativo Latinoamericano. E:mail:soledadcabreriso@hotmail.com



Raúl Alberto Pontón - María Soledad Cabreriso

El déficit de los sistemas enzimáticos del ciclo de la urea comprende a las siguientes enzimas (Rezvani, Auerbach):

Carbamilfosfato sintetasa (CPS).
 N-acetilglutamato sintetasa (NAGS)
 Ornitina transcarbamilasa (OTC)
 Argininsuccinato sintetasa (ASS)
 Citrina
 Argininsuccinato liasa (ASL)
 Arginasa (A)

Entre las acidemias orgánicas hereditarias que producen hiperamoniemia se cuentan (Rezvani, Auerbach):

Acidemia isovalérica
 Acidemia propiónica
 Acidemia metilmalónica
 Acidemia 3-hidroxi-3-metilglutárica
 Déficit de carboxilasas múltiple
 Déficit de cetotilasa
 Déficit de deshidrogenasa de acetil-CoA de ácidos grasos (acidemia glutárica de tipo II)

También cursan con hiperamoniemia otros procesos como (Rezvani, Auerbach):

- Hiperamoniemia transitoria del recién nacido.
- Síndrome hiperamoniemia-hiperornitinemia-homocitrulinemia (síndrome HHH).
- Intolerancia a las proteínas lisinúricas (intolerancia familiar a las proteínas).

Sintomatología

Los síntomas de la hiperamoniemia, comunes para todas las formas de hiperamoniemia, se manifiestan en los recién nacidos, que son normales al nacer, a los pocos días con el comienzo de la ingesta proteica. Comienzan con rechazo del alimento y vómitos, a los cuales siguen en forma progresiva taquipnea, somnolencia, convulsiones y coma profundo.

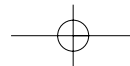
La hiperamoniemia en niños mayores puede manifestarse con vómitos y excitabilidad psicomotriz, a los cuales siguen ataxia, temblor aleteante (*flapping tremor*) y estado confusional que puede alternarse con letargia progresiva hasta llegar al coma profundo.

Estos síntomas son consecuencia de la acción tóxica del amoníaco sobre el Sistema Nervioso Central y se producen cualquiera sea la causa de la hiperamoniemia.

Los trastornos del ciclo de la urea, están caracterizados por la tríada de hiperamoniemia, encefalopatía y alcalosis respiratoria., siendo la alcalosis respiratoria consecuencia de la taquipnea, como mecanismo compensatorio del edema cerebral.

Es característico de las acidemias orgánicas una intensa acidosis metabólica, acompañando a la hiperamoniemia.

La concentración de amoníaco (valores normales: menos de 35 micromoles) supera generalmente los 200 micromoles.



Errores congénitos del metabolismo Hiperamoniemia. Trastornos del ciclo de la úrea

Los síntomas pueden confundirse con los de una septicemia neonatal, y la clave para el diagnóstico de estos procesos es la determinación de las cifras de amoníaco en sangre.

Tratamiento

El tratamiento consiste en eliminar rápidamente el amoníaco del organismo, para lo cual es necesario (Rezvani, Auerbach):

- 1º) Aportar cantidades suficientes de calorías, agua y electrolitos endovenosos (glucosa al 10%, lípidos intravenosos (1g/Kg/24 hs)).
Cantidades mínimas de proteínas, en forma de mezcla de aminoácidos esenciales (0,25 g /Kg/24hs), durante las primeras 24 horas del tratamiento.
- 2º) Dar dosis de saturación de las siguientes sustancias:
Benzoato sódico 250 mg/Kg
Fenilacetato sódico 250mg/Kg
Clorhidrato de arginina 200-800 mg/kg en solución al10%.
Todo esto se añade a 20 ml/Kg de glucosa al 10%, administrado en goteo, durante 1-2 horas.
- 3º) Se continúa con el goteo de benzoato sódico (250-500 mg/Kg/24 hs), de fenilacetato de sodio (250-500 mg/Kg/24 hs) y de arginina (200-800 mg/Kg/24 hs), después de las primeras dosis antes citadas, añadidos a los líquidos endovenosos diarios.
- 4º) Comenzar diálisis peritoneal o la hemodiálisis, si el tratamiento anterior no produce un descenso notorio del amoníaco sanguíneo.

El benzoato sódico forma ácido hipúrico al unirse con la glicina endógena, y como la tasa de aclaración del hipurato por el riñón es 5 veces la del filtrado glomerular, por cada mol de benzoato se elimina 1 mol de amoníaco en forma de glicina.

El fenilacetato se conjuga con la glutamina formando fenilacetilglutamina, este compuesto se elimina fácilmente por la orina y por cada mol de fenilacetato se eliminan 2 moles de amoníaco como glutamina.

La administración de arginina aporta ornitina y N-acetilglutamato al ciclo de la urea y es eficaz para tratar la hiperamoniemia por trastornos en el ciclo de la urea (excepto cuando hay un déficit de arginasa).

En la citrulinemia, 1 mol de arginina reacciona con 1 mol de amoníaco (en forma de carbamil fosfato) para formar citrulina.

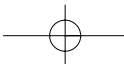
En los enfermos con acidemia argininsuccínica 2 moles de amoníaco (como carbamil-fosfato y aspartato) forman ácido argininsuccinico con la arginina a través del ciclo de la urea.

Tanto la citrulina como el ácido argininsuccinico se excretan fácilmente por el riñón y son mucho menos tóxicos que el amoníaco.

En los pacientes con déficit de carbamilfosfato sintetasa (CPS) o de ornitina transcarbamilasa (OTC), la arginina pasa a ser un aminoácido esencial por lo que está indicado su administración.

Cuando hay un déficit de ornitina transcarbamilasa (OTC), los suplementos de citrulina (200 mg/kg/24 hs) mejoran el cuadro, porque 1 mol de citrulina puede aceptar 1 mol de amoníaco (como aspartato) para formar arginina.

En las acidemias orgánicas no se puede esperar beneficio del tratamiento con argi-



Raúl Alberto Pontón - María Soledad Cabreriso

nina, pero se puede utilizar hasta que se haya confirmado el diagnóstico.

Deben usarse con precaución el benzoato y el fenilacetato en los recién nacidos, porque pueden desplazar a la bilirrubina de la albúmina transportadora, aumentando el riesgo de hiperbilirrubinemia. Puede ser aconsejable una exanguíneotransfusión previa a su administración, que además contribuirá al descenso del amoníaco sanguíneo.

Cuando los tratamientos citados no producen un descenso adecuado del amoníaco sanguíneo, se procederá a la diálisis peritoneal o a la hemodiálisis.

Cuando la hiperamoniemia es debida a una acidemia orgánica, la diálisis peritoneal elimina eficazmente tanto el ácido orgánico como el amoníaco, por lo que puede considerarse el tratamiento más eficaz para todos los casos de hiperamoniemia.

Es importante reducir la formación de amoníaco por las bacterias de la flora intestinal administrando antibióticos y lactulosa por sonda nasogástrica.

Una vez que el paciente se ha recuperado de la fase aguda, el tratamiento de mantenimiento debe dirigirse a la causa que genera la hiperamoniemia.

Para empezar los pacientes necesitan una dieta pobre en proteínas (1-2 g/kg/24 hs), manteniendo la administración prolongada de benzoato (250-500 mg/kg/24 hs), de fenilacetato (250-500 mg/kg/24 hs) y de arginina (200-400 mg/kg/24 hs).

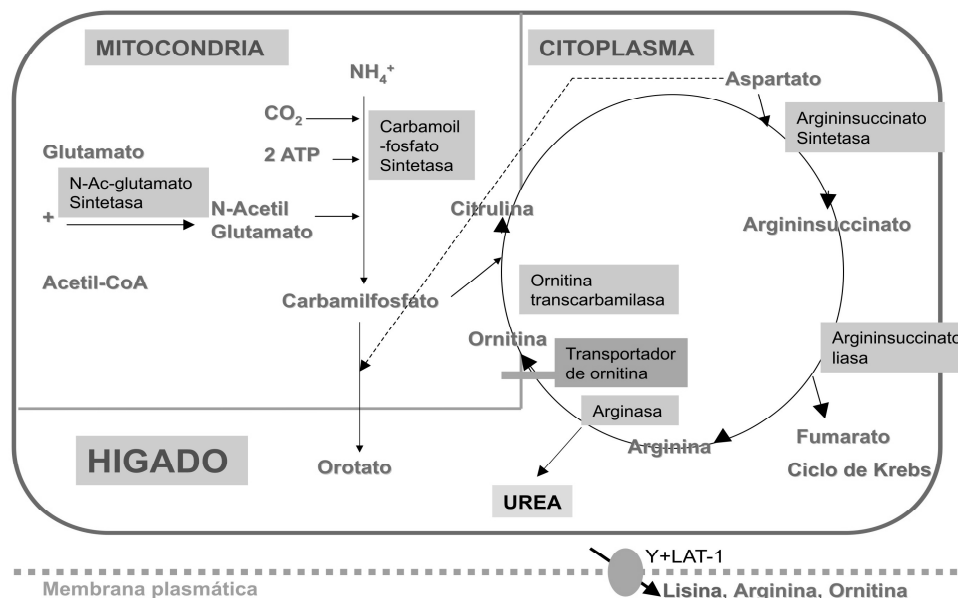
Algunos pacientes no toleran el fenilacetato por su olor desagradable.

Se ha sugerido administrar suplementos de carnitina, previendo la depleción de la misma producida por el benzoato y el fenilacetato.

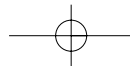
Por otra parte se deben evitar los estados hipercatabólicos que pueden provocar un ascenso de la amoniemia.

Es aconsejable dejar una cánula de Tenckoff permanente para diálisis peritoneal.

Ciclo de la Urea



Fuente: www.eimaep.org/pdfs/rutas/8.pdf



Errores congénitos del metabolismo Hiperamoniemia. Trastornos del ciclo de la úrea

Hiperamoniemia debida a deficiencia de carbamil fosfato sintetasa I CPS I, SCF

Este trastorno es causado por mutaciones en el gen que codifica la enzima carbamil fosfato sintetasa I, situado en el locus 2q35.

Se trata de un error congénito del metabolismo autosómico recesivo, que afecta el ciclo de la urea, causando hiperamoniemia.

Formas clínicas: Se conocen 2 formas clínicas de deficiencias de carbamil fosfato sintetasa: una forma neonatal letal, y una forma menos severa de aparición tardía.

Forma letal neonatal: Este trastorno fue descrito primero por Freeman y colaboradores (1970) en un paciente que tenía hiperamoniemia congénita y niveles bajos de carbamil fosfato sintetasa.

Susuki y colaboradores (1986) describieron una recién nacida con deficiencia de CPS I, que murió a los 9 días de vida; ellos pudieron detectar que no estaba la proteína enzimática, ni había actividad del mRNA para la CPS I.

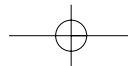
Finckh y colaboradores (1998) relataron un varón con severa deficiencia de CPS I que murió a los 11 días de vida; los padres eran consanguíneos, y 3 días después de un parto normal de término, el niño desarrolló hiperamoniemia y coma. El examen histopatológico del hígado mostró esteatosis microvesicular difusa, notoria glicogenosis en hepatocitos y células de von Kupffer, y la ausencia de actividad enzimática de CPS I, se detectó también una mutación en el gen de CPS I.

Forma de aparición tardía: Granot y colaboradores (1986) reportaron una niña árabe en quien se hizo el diagnóstico de deficiencia parcial de CPS, cuando presentó a los 9 años de edad coma hiperamoniémico simulando un síndrome de Reye, y a pesar de la intensa terapia dirigida a bajar los niveles de amoníaco, se produjo un daño cerebral irreversible. Esta niña estaba sometida a tratamiento con fenobarbital por convulsiones desde los 7 días de vida, su desarrollo psicomotor fue lento, concurre a la escuela regular, pero fue una estudiante de bajo rendimiento. Ella tuvo una dieta normal, y no presentó aparentemente aversión a las proteínas. A la edad de 6 años comenzó a experimentar episodios de vómitos, dolores abdominales moderados y debilidad muscular, estos episodios no estuvieron asociados a cambios dietéticos o infecciones intercurrentes, duraban 2 ó 3 días y ocurrían unas 3 veces al año, durante estos ataques ella permanecía mentalmente alerta.

Verbiest y colaboradores (1992), describieron el caso de una mujer de 32 años de edad a quien se descubrió una deficiencia de CPS I, cuando se la investigó luego de un coma inducido por ácido valproico; el ácido valproico había sido indicado algunos días antes de presentar el coma, para controlar convulsiones generalizadas que tenía la paciente, y que habían sido atribuidas a un traumatismo craneano que había tenido a los 16 años.

La sensibilidad al valproato ha sido observada también en la deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC) y citrulinemia.

Wong y colaboradores (1994) relataron el caso de una mujer de 26 años de edad, docente, que presentó coma después del parto, y a quien se encontró una deficiencia de CPS I. Diez horas después del término de su único embarazo, ella se tornó desorientada y agitada y evolucionó en pocas horas al coma con rigidez de descerebración, y en el curso de las 24 horas siguientes tuvo convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Tres días después del parto estaba flácida, no tenía respiración espontánea, y presentó diabetes insípida. Los



Raúl Alberto Pontón - María Soledad Cabreriso

niveles de ácido orótico urinario estaban algo elevados. Fue declarada muerta 3 días después del parto, tiempo en el cual el EEG mostró ausencia de actividad eléctrica cerebral.

La historia recogida por los autores reveló que ella había elegido una dieta con poca o ninguna cantidad de carne y/o lácteos, y que ocasionalmente se quejaba de episodios de confusión y desorientación, y le habían diagnosticado convulsiones parciales.

Por muestras de vellosidades coriónicas, Finckh y otros (1998), diagnosticaron en un feto de 14 semanas deficiencia de CPS I, y el estudio histopatológico del hígado fetal mostró cambios consistentes con el trastorno.

Batshaw y otros (1982), reportaron sobre la terapia de 26 pacientes con errores congénitos del ciclo de la urea, por activación de vías alternativas de eliminación de nitrógeno. En 7 casos de déficit de sintetasa de argininsuccinato (citrulinemia) y 10 casos de deficiencia de liasa de argininsuccinato (aciduria argininosuccínica), la excreción de citrulina y argininsuccinato sirvió para la eliminación del nitrógeno de desecho, ya que estos metabolitos contienen nitrógeno normalmente destinado a la síntesis de urea. La síntesis y excreción de estas sustancias fue aumentada por la suplementación con arginina. La administración de benzoato de sodio además, derivó el nitrógeno amónico de la defectuosa vía de la urea, hacia la síntesis de hipurato por medio del clivaje de la glicina, en los 2 desórdenes arriba citados, como también en la deficiencia de ornitina transcarbamilasa y de carbamilfosfato sintetasa.

Brusilow y colaboradores (1984), reportaron el exitoso tratamiento de episodios de hiperamoniemia en niños con déficit de carbamilfosfato sintetasa, ornitina transcarbamilasa y citrulinemia.

El tratamiento usado por ellos fue benzoato de sodio intravenoso, fenilacetato de sodio y arginina, alimentación parenteral libre de nitrógeno y, cuando otras medidas fallaban, diálisis.

Deficiencia de n-acetilglutamato sintetasa

Hiperamoniemia debida a deficiencia de n-acetilglutamato sintetasa

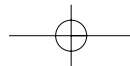
Deficiencia de NAGS

Este es un trastorno autonómico recesivo producido por mutaciones en el gen que codifica la enzima NAGS, localizado en el locus 17q, 21-31.

Se trata de un error metabólico congénito en el ciclo de la urea, siendo los signos clínicos y bioquímicos de esta enfermedad indistinguibles de los de la deficiencia de carbamilfosfato sintetasa, dado que NAGS es un activador alostérico esencial de la CPS I. (Caldovic y otros, 2007).

Bachmann y colaboradores, (1981), relataron un caso de hiperamoniemia debido a deficiencia de NAGS, en un varón recién nacido, y posiblemente en 2 de sus hermanos que murieron en el período neonatal. La necropsia en uno de los hermanos sugirió hiperamoniemia. Los autores sugirieron que la deficiencia de NAGS debería ser tenida en cuenta, en casos de hiperamoniemia sin aumento en la excreción de ácido orótico. El paciente fue tratado exitosamente con benzoato, y luego con carbamilglutamato y arginina. La reducción de la dosis de carbamilglutamato produjo nuevamente hiperamoniemia.

Bachmann y colaboradores (1988) relataron un caso adicional que a la edad de 6 años presentó somnolencia, taquipnea y dificultades en la alimentación, tenía también hiperamoniemia y niveles aumentados en sangre de alanina y glutamina, mientras la excreción de ácidos orgánicos y ácido orótico eran normales. La terapia con benzoato de sodio, clorhidrato de arginina, glucosa e insulina, así como diálisis peritoneal, mejoró inicialmente el



Errores congénitos del metabolismo Hiperamoniemia. Trastornos del ciclo de la úrea

cuadro, pero desafortunadamente murió 8 días después. La histopatología de una muestra de tejido hepático documentó la deficiencia de NAGS.

Plecko y otros (1998) relataron el caso de una niña que presentó episodios recurrentes de vómitos, conducta psicótica y confusión durante la pubertad, hasta que el diagnóstico de deficiencia parcial de NAGS fue establecido a los 13 años de edad. Ella había presentado un primer episodio de vómitos y letargia cuando tenía 13 meses, y durante la infancia siempre tuvo aversión por los alimentos con alto contenido proteico. El ácido orótico y la orotidina no estaban aumentados, y los análisis de aminoácidos no fueron concluyentes, requiriendo una biopsia hepática para establecer el diagnóstico. La sustitución oral del producto metabólico ausente por su análogo n-carbamilglutamato mejoró la detoxificación del amoníaco y la tolerancia a la proteína.

Guffon y otros (1995) relataron el caso de un recién nacido con coma hiperamoniémico, en quién la restricción proteica, suplementada con aminoácidos esenciales, en combinación con benzoato de sodio y arginina por vía oral, no normalizaron la amoniemia. Asimismo un test con carbamilglutamato realizado a los 25 días de vida mostró normalización del amoníaco plasmático. El tratamiento con carbamilglutamato fue continuado después de esto, con normal desarrollo somático y neurológico, y buen balance metabólico.

Deficiencia de ornitina transcarbamilasa
Hiperamoniemia debida a deficiencia de ornitina transcarbamilasa
Deficiencia de OTC

La deficiencia de Ornitina Transcarbamilasa es un error congénito del metabolismo que afecta el ciclo de la urea, causando hiperamoniemia; de herencia ligada a X, causada por una mutación que afecta al gen que codifica la enzima OTC, localizado en el locus Xp21.1. Este trastorno es tratable con un suplemento dietético de arginina y una dieta de bajas proteínas.

Russell y otros (1962) reportaron 2 primos con intoxicación amoniacal y deterioro mental; en la biopsia hepática, la actividad de la OTC fue muy baja. Se presumió un trastorno en la síntesis de la urea, a nivel de la conversión de la ornitina en citrulina.

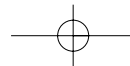
Levin y otros (1969) relataron el caso de una niña afectada, cuya madre tenía aversión a las proteínas y niveles plasmáticos aumentados de amoníaco, mientras el padre era normal.

Campbell y colaboradores (1971,1973) relataron un caso letal de hiperamoniemia en un neonato, debido a una deficiencia completa de OTC. Ellos sugirieron que la mutación en el gen codificador de la enzima, puede producir una deficiencia parcial en las niñas heterocigotas, y una deficiencia completa en los varones hemocigotas.

Thaler y colaboradores (1974) describieron una variante de deficiencia de OTC tolerante a las proteínas, en un niño con encefalopatía y degeneración grasa visceral, sugestiva de síndrome de Reye.

Krieger y otros (1979), reportaron un varón con deficiencia de OTC, que estuvo libre de síntomas por 4 meses, pero gradualmente desarrolló espasticidad severa, debida a atrofia cerebral, y murió a los 13 meses de edad. La actividad de la OTC hepática fue de 1,5% de lo normal. Los autores hicieron notar que el cuadro clínico de la deficiencia de OTC durante exacerbaciones agudas, con acumulación grasa microvesicular en el hígado es sugestiva del síndrome de Reye.

Bruton y otros (1970), describieron la presencia en el tejido cerebral de astroglia Alzheimer tipo II, con la presencia de núcleos vacíos, hipocrómicos y vesiculosos, característicos de varias formas de hiperamoniemia.



Raúl Alberto Pontón - María Soledad Cabreriso

Kornfeld y otros (1985), describieron gliosis principalmente a nivel del tronco encefálico en un recién nacido de 3 días de vida, y en una niña de 2 años de edad encontraron extensa gliosis y ulegiria de la corteza cerebral, así como atrofia en la capa granulosa interna del cerebelo.

Finkelstein y colaboradores (1989, 1990) relataron 21 pacientes varones que presentaron después de los 28 días de vida manifestaciones de lo que los autores definieron como deficiencia de OTC de aparición tardía, los pacientes parecían normales al nacimiento, pero después se tornaron irritables, vomitadores y letárgicos. El rango en la edad de presentación osciló entre los 2 meses y los 44 años.

Lee y otros (2002) encontraron algunos relatos de una dermatosis semejante a la acrodermatitis enteropática en asociación con errores congénitos del ciclo de la urea, en citrulinemia debida a deficiencia de argininsuccinato sintetasa, y en deficiencia de carbamilfosfato sintetasa. Lee y colaboradores (2002) especulan que a partir de que la arginina representa una alta proporción en la composición de la queratina epidérmica, la deficiencia de arginina asociada a defectos en el ciclo de la urea, contribuiría a comprometer la función de barrera epidérmica y favorecería la aparición de lesiones en la piel.

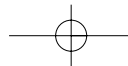
Rowe y otros (1986) revisaron 13 mujeres hétérocigotas sintomáticas. Ellas comenzaron tan tempranamente como la primera semana de vida, o tan tarde como el 6° año. Los síntomas antes del diagnóstico no fueron específicos: episodios de extrema irritabilidad (100%), vómitos y letargia episódicos (100%), aversión a las proteínas (92%), ataxia (77%), coma de grado II (46%), retardo del crecimiento (38%), retardo mental (38%) y convulsiones (23%). El comienzo de las manifestaciones al tiempo del destete fue frecuente, incluyendo los probandos, 42% de las mujeres en las 13 familias tenían síntomas.

En los varones con deficiencia de OTC, el valproato sódico puede precipitar un fallo hepático agudo (Tripp y otros, 1981), y este efecto tóxico también se ha encontrado en los hétérocigotas (Hjelm y otros, 1986).

Se ha reconocido un fenotipo congénito, el síndrome fetal por valproato (Winter y colaboradores, 1987), el cual puede no estar relacionado con deficiencia de OTC. Los signos son: pliegues epicánticos, puente nasal chato, base nasal ancha, ventanas nasales en anteversión, filtrum poco profundo, labio superior delgado con labio inferior grueso, y en algunos casos saliente de la sutura metópica, defectos cardíacos congénitos, polidactilia e hipospadias. Muchas de estas malformaciones serían transformaciones homeóticas inducidas por factores parentales en fetos susceptibles. En células carcinomatosas embrionarias pluripotentes tratadas con valproato, se encontraron expresiones alteradas de genes HOX específicos.

Diagnóstico

Hauser y otros (1990), describieron un test que puede sustituir a la carga de nitrógeno para la identificación de las mujeres hétérocigotas. En el test de carga de nitrógeno, hay una acumulación mitocondrial de carbamilfosfato, el exceso de carbamilfosfato se difunde en el citosol donde funciona como sustrato que aumenta la biosíntesis de pirimidinas, resultando en una acumulación y excreción de ácido orótico. En el test descrito por estos autores, una simple dosis de allopurinol oral, sustituye a la carga de nitrógeno. La efectividad del método depende de la acción inhibitoria del oxipurinol ribonucleótido (un metabolito del allopurinol) sobre la orotidina monofosfato decarboxilasa, dirigiendo la misma hacia la acumulación de orotidina monofosfato y de su precursor ácido orótico, y finalmente hacia la oróticoaciduria y orotiduria.



Errores congénitos del metabolismo Hiperamoniemia. Trastornos del ciclo de la úrea

Yudkoff y otros (1996), desarrollaron una nueva técnica que monitoriza la competencia metabólica en mujeres héterocigotas con deficiencia de OTC. Ellos concluyen que el test efectivamente monitoriza en vivo el metabolismo del nitrógeno y evita la necesidad de la biopsia hepática, para medir la actividad de la enzima en la deficiencia de OTC. Portadoras asintomáticas de deficiencia de OTC, forman urea a un ritmo normal, indicando que la ureagénesis puede ser competente, aunque la actividad enzimática esté por debajo de lo normal. Si bien son ostensiblemente asintomáticas, su metabolismo nitrogenado es sin embargo anormal, como lo revela su producción aumentada de 5-(15)N-glutamina. El nuevo test puede ser importante para monitorizar nuevos tratamientos para la deficiencia de OTC; por ejemplo: trasplante hepático y terapia génica. El método utiliza espectrometría de masa, midiendo la conversión de (15)NH(4)Cl a (15)N-urea y 5-(15)N-glutamina siguiendo a una carga oral de (15)NH(4)Cl.

Tratamiento

Michels y colaboradores (1982) reportaron una supervivencia de más de 4 años, en un varón con deficiencia de OTC, que fue tratado con una dieta de muy baja proteínas, suplementada con aminoácidos esenciales y cetoácidos análogos de aminoácidos esenciales.

Korson y otros (1989) describieron el tratamiento exitoso con trasplante hepático en deficiencia de OTC.

Maestri y otros (1991) diseñaron un protocolo de diagnóstico y tratamiento, para prevenir la expresión clínica de errores congénitos del ciclo de la urea en el período neonatal. En 7 de 32 afectados con déficit de carbamil fosfato sintetasa, argininsuccinato sintetasa y arginin-succinato liasa, el tratamiento fue efectivo en evitar el coma hiperamoniémico y la muerte. Cuando fueron tratados preventivamente, 5 de 8 pacientes con deficiencia de OTC, evitaron severas hiperamoniemias y sobrevivieron el período neonatal. Dos de los pacientes con deficiencia de OTC subsecuentemente murieron y otros 3 recibieron trasplante hepático ortotópico. La experiencia con todos los pacientes sobrevivientes sugieren un mejor resultado neurológico en aquellos que fueron rescatados del coma hiperamoniémico desde el nacimiento. Maestri y otros (1996) reportaron un resultado a largo término de 32 niñas con deficiencia de OTC, enroladas en el protocolo, que habían tenido por lo menos 1 episodio de encefalopatía. La supervivencia fue mayor del 90% a los 5 años de edad. La frecuencia de episodios de hiperamoniemia decrece con el aumento de la edad, y con el tratamiento con fenilacetato de sodio o con fenilbutirato de sodio. Si bien el C. I. antes del tratamiento estaba en el rango bajo, 19 de 23 niñas en quienes la inteligencia fue testada longitudinalmente, tuvieron *scores* estables.

Citrulinemia clásica

Citrulinemia tipo 1, CTLN1

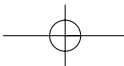
Deficiencia de argininsuccinato sintetasa

Deficiencia de ASS

La citrulinemia clásica es causada por mutaciones en el gen que codifica la sintetasa del ácido argininsuccínico, localizado en el locus 9q34.1.

El aminoácido citrulina debe su nombre a su alta concentración en la sandía (*Citrullus Vulgaris*, *Citrullus Lanatus*, de la familia de las Cucurbitáceas).

Mc Murray y colaboradores (1962) encontraron muy alta concentración de citrulina



Raúl Alberto Pontón - María Soledad Cabreriso

en suero, LCR, y orina, en un paciente que comenzó con vómitos severos y retardo mental a los 9 meses de vida, este paciente era hijo de primos hermanos.

Un caso de citrulinuria fue descrito por Visakorpi (1962).

La mayoría de los casos de citrulinemia han seguido un curso severo con síntomas desde el nacimiento y muerte en el período neonatal en más de la mitad de los casos. Está presente la aciduria orótica así como la hiperamoniemia (Tedesco y Mellman, 1967).

En Japón, ha sido relatada una forma de citrulinemia de aparición tardía. Las anomalías clínicas han aparecido en la infancia o en la adultez (a los 48 años en un caso). Los síntomas incluyeron: enuresis, retraso de la menarca, insomnio, terrores nocturnos, sudoración nocturna, vómitos recurrentes (especialmente nocturnos), diarrea, temblores, estados confusionales después de las comidas, letargia, convulsiones, alucinaciones y breves episodios de coma. Algunos pacientes mostraron retraso mental y del desarrollo físico. La mayoría tenía una peculiar adicción por los porotos, guisantes y maníes desde la temprana infancia y una aversión por el arroz, otros vegetales y dulces. Dado que estos alimentos preferidos son ricos en arginina, esta predilección dietética podría reflejar una deficiencia de arginina. A medida que los pacientes iban envejeciendo, los episodios de disturbio se hacían más frecuentes, y la conducta anormal, incluyendo episodios maníacos, ecolalia y psicosis franca fueron apareciendo. La citrulina plasmática estaba aumentada y la actividad de la ASS era deficiente. La forma de herencia es aparentemente autosómica recesiva, porque estaban afectados y algunos de los padres eran consanguíneos. La mutación puede ser alélica para la forma clásica del trastorno.

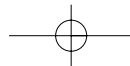
La mayoría de los reportes de la forma de aparición tardía han aparecido en publicaciones provenientes de Japón (Walser, 1983).

Laboratorio

El tipo I de citrulinemia muestra una cinética anormal de la ASS en el hígado, riñón y fibroblastos cultivados.

En el tipo II, se encontraron niveles bajos de ASS en el hígado, pero no en el riñón ni en fibroblastos cultivados de piel, la enzima residual en el hígado tenía propiedades cinéticas normales (Saheki y otros, 1981). En un estudio de mRNA codificado para ASS, Kobayashi y colaboradores (1986), encontraron que los pacientes con el tipo cuantitativo de citrulinemia (tipo II), como se había demostrado en estudios previos, tenían casi el 10% de los valores de control de la enzima, pero en cambio los niveles de mRNA eran normales. Ellos concluyen que en el tipo II de citrulinemia, los valores disminuidos de la proteína enzimática, son debidos o a una degradación aumentada de la enzima, o a una translación disminuida o inhibida en el hígado. Kobayashi y otros (1986) encontraron otro tipo de citrulinemia a la cual ellos clasificaron como tipo III, que se caracterizaba por no tener niveles detectables de actividad de ASS, y no haber actividad de translación de mRNA para la ASS.

Wilson y otros (2001), revisaron las concentraciones de amoníaco y glutamina plasmáticos durante un seguimiento a largo término de 7 pacientes con deficiencia de OTC y de 3 pacientes con citrulinemia. Los pacientes con citrulinemia tendían a tener altos niveles de amoníaco plasmático para una determinada concentración de glutamina, comparados con aquellos con deficiencia de OTC, y ahí no había una simple conexión lineal entre glutamina y amoníaco de cada condición.



Errores congénitos del metabolismo Hiperamoniemia. Trastornos del ciclo de la úrea

Tratamiento

Rubenstein y colaboradores (1990) sospecharon que el haloperidol inducía hiperamoniemia en un niño con citrulinemia.

Batshaw y Brusilow (1982) reportaron que el valproato exacerbaba la hiperamoniemia en un paciente con deficiencia de CPS.

Walter y otros (1992) reportaron un niño que había tenido severa hiperamoniemia en el período neonatal por deficiencia de ASS, pero que a la edad de 18 meses tenía un desarrollo mental normal, el paciente estaba tan severamente afectado que el pronóstico fue considerado muy pobre en los primeros días de vida, y la asistencia respiratoria mecánica fue continuada solo por requerimiento de los padres. Con mejoría en los cuidados intensivos neonatales, y el uso temprano de benzoato de sodio y fenilacetato para remover el nitrógeno por vías alternativas, la salida para los recién nacidos con hiperamoniemia, puede no ser siempre tan pobre como anteriormente se pensó.

Potter y colaboradores (2004) relataron los datos clínicos y de laboratorio de una mujer de 29 años de edad con citrulinemia quien fue seguida a través de 2 embarazos exitosos. La mujer había sido diagnosticada a través de un *screening* neonatal (Whelan y otros, 1976), y había permanecido asintomática durante toda su vida. El análisis de la mutación mostró que ella era una héterocigota compuesta para la mutación IVS15-IG-C y la mutación K310Q. Con la expansión de los programas de *screening* de recién nacidos incluyendo también la citrulinemia, numerosos niños asintomáticos han sido identificados. Es importante definir pronósticos indicadores que ayudarán con decisiones terapéuticas y consejo genético. La paciente relatada por Potter y otros (2004), fue el único caso de citrulinemia en un adulto que ha sido seguido en forma prospectiva y contribuyó con importante información en este aspecto. Sus niños no fueron afectados por los altos niveles de citrulina en el líquido amniótico, y en la leche materna, sugiriendo que la citrulina no es teratogénica.

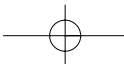
El embarazo es un importante factor de riesgo para la mujer con citrulinemia, pero en la medida que las crisis metabólicas son evitadas, parece que las mujeres con citrulinemia pueden tener embarazos con resultados normales.

Citrulinemia tipo II, de aparición neonatal Colestasis neonatal intrahepática, causada por deficiencia de citrina

La citrulinemia tipo II, de aparición neonatal es causada por mutación en el gen SLC25A13, que codifica al transportador mitocondrial citrina, la citrulinemia tipo II de aparición en el adulto es causada por mutación en el mismo gen, localizado en el locus 7q21.3. La citrulinemia clásica es causada por mutación en el gen que codifica la argininsuccinato sintetasa (ASS).

Ohura y otros (2001) reportaron 3 neonatos, quienes presentaron colestasis intrahepática, asociados con hipermetioninemia o hipergalactosemia detectada por *screening* neonatal.

Uno de los neonatos era de edad gestacional promedio y tenía niveles de metionina de 134 micromoles/l. Su hermano más joven, también nacido a término, tuvo manifestaciones de disfunción hepática desde el 3er día de vida. El otro hermano tenía niveles de galactosa elevados. Los análisis de aminoácidos plasmáticos, mostraban elevación significativa de citrulina y metionina en los 3 pacientes. La concentración de treonina, tirosina, lisina y arginina fueron también 2 a 4 veces más altas que los controles. Los ácidos orgánicos mos-



Raúl Alberto Pontón - María Soledad Cabreriso

traron en 1 de los pacientes, elevación de hidroxifenil-láctico e hidroxifenil-pirúvico, no se detectó succinilacetona en ninguno de los pacientes. Todos los pacientes tuvieron un curso favorable sin ningún tratamiento específico, solo alimentándose con una fórmula libre de lactosa y con triglicéridos de cadena media. Los perfiles de aminoácidos fueron anormales los 2 primeros meses, pero al año eran completamente normales. La colestasis los afectó hasta los 3 meses de edad. El seguimiento desde los 18 meses hasta los 8 años de todos los pacientes, los mostraron activos y sin retardo mental o anormalidades neurológicas.

Tamamori y otros (2002), reportaron 5 pacientes con colestasis intrahepática neonatal, causada por deficiencia de citrina y confirmada por análisis mutacional. Cuatro de los pacientes mostraron el típico curso de la enfermedad, con remisión espontánea entre los 5 y 7 meses de edad. Todos los pacientes tenían altos niveles de alfa-fetoproteína, lo cual fue atribuido por los autores a los hepatocitos prematuros para la regeneración del daño hepático. Uno de los pacientes tuvo un curso inusual de su enfermedad, con empeoramiento de su función hepática a la edad de 6 meses, requiriendo finalmente un trasplante de hígado a los 10 meses de edad. Tenía un desarrollo físico y mental normal a los 3 años de edad. El paciente era heterocigota compuesto para 2 mutaciones previamente descritas del gen SLC25A13. Tamamori y otros (2002) señalaron que el mismo genotipo, había sido identificado en un paciente con el curso usual de la enfermedad, con remisión espontánea (Ohura y otros, 2001), sugiriendo que el severo fenotipo no era debido al genotipo.

Saheki y Kobayashi (2002), concluyen que la deficiencia de citrina causa 2 diferentes fenotipos, NICCD en neonatos y CTLN2 en adultos, a través de efectos adicionales de modificadores genéticos o ambientales. Desde que tanto la citrina como aralar (SLC25A12) son transportadores mitocondriales de aspartato-glutamato, la variedad de síntomas de NICCD y CTLN2 pueden ser causados por exportación defectuosa de aspartato desde la mitocondria al citosol y a defectos en el trasbordador malato-aspartato.

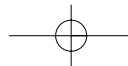
Citrulinemia tipo II, de aparición en el adulto, CTLN2

Este trastorno es causado por mutación en el mismo gen que causa la forma de citrulinemia tipo II de aparición en el recién nacido.

En un estudio de citrulinemia de tipo II de aparición en el adulto, realizado en japoneses, Yatsuda y otros (2000), encontraron que la aparición de síntomas serios y recurrentes en CTLN2, varió entre los 11 y 79 años, con una media de 34,4 años. Casi todos los pacientes sufrieron de un súbito disturbio de la conciencia, asociado con desorientación, desasosiego, letargo y coma, y la mayoría murieron principalmente de edema cerebral, a los pocos días del comienzo.

En la revisión de Yatsuda y otros (2000), la elevación de los niveles sanguíneos de citrulina en pacientes hiperamoniémicos, con un tipo especial de degeneración hepátocerebral recurrente había sido previamente descrita. Se había encontrado por estudios enzimológicos e inmunológicos que este tipo de enfermedad hepátocerebral es una forma de citrulinemia, con un descenso cuantitativo de la proteína ASS en el hígado.

La mayoría de los pacientes con citrulinemia de aparición tardía en Japón, pertenecieron al tipo II de citrulinemia, la cual está asociada con una disminución de la proteína, y de la actividad de ASS en el hígado, pero con niveles normales en otros tejidos como riñones, cerebro y fibroblastos. Si bien aquí hay un descenso en la proteína enzimática ASS, con propiedades cinéticas normales, no hay aparentemente anormalidad en la cantidad, actividad translacional y estructura total del mRNA de la ASS.



Errores congénitos del metabolismo Hiperamoniemia. Trastornos del ciclo de la úrea

Lu y otros (2005), estimaron que la frecuencia de mutaciones homocigotas en el gen SLC25A13 en el Japón sería de 1:19.000, en Corea de 1:50.000, y en China de 1:17.000.

Mutaciones específicas fueron identificadas en todos los países asiáticos testeados.

La frecuencia de mutaciones homocigotas de SLC25A13 en China fue calculada en 1:9.200 al sur del río Yangtze, y de 1:3.500.000 al norte del río Yangtze. Estos hallazgos son consistentes con el límite histórico del río Yangtze, los chinos modernos se piensa que derivan de 2 poblaciones distintas, una originaria del valle del río Amarillo, y otra del valle del río Yangtze, durante el período neolítico temprano (hace 3.000 a 7.000 años).

Kobayashi y otros (1999) establecieron que la frecuencia de CTLN2 en Japón es aproximadamente de 1:100.000.

Aciduria argininosuccinica

Deficiencia de liasa de argininosuccinato

Deficiencia de ASL

Deficiencia de liasa de ácido argininosuccínico

La aciduria argininosuccínica es causada por mutaciones en el gen que codifica la liasa argininosuccínica (ASL), localizado en el locus 7cen-q11.2.

Es un trastorno de herencia autosómica recesiva, y como otros del ciclo de la urea se caracteriza por la tríada hiperamoniemia, encefalopatía, y alcalosis respiratoria.

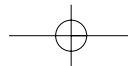
Dos formas de aciduria argininosuccínica han sido reconocidas: una de aparición temprana, o tipo maligno; y otra de aparición tardía.

Como originalmente fue descrito por Allan y colaboradores (1958), el comienzo de los signos ocurren en las primeras semanas de vida. Los mismos incluyen retardo mental y físico, convulsiones, inconciencia episódica, hepatomegalia, lesiones dérmicas; y cabello seco y quebradizo con la característica microscópica de trichorrhexis nodosa, con fluorescencia rojiza.

Coryell y otros (1964) reportaron asociación familiar de la aciduria argininosuccínica, y notaron que en los Estados Unidos, donde la arginina es aportada adecuadamente en la dieta usual, el cabello quebradizo puede no aparecer tan a menudo como en Gran Bretaña, donde el promedio de ingesta proteica es menos amplio.

Lewis y Miller (1970) describieron cambios neuropatológicos en la aciduria argininosuccínica, encontrando la transformación de los astrocitos en glia Alzheimer tipo II, que es un signo característico de algunas formas de hiperamoniemia. El estudio post-mortem del hígado mostró marcadas deficiencias de liasa de argininosuccinato.

Asai y otros (1997) relataron una hiperamoniemia fatal en una niña con aciduria argininosuccínica después de una anestesia con enflurano. El diagnóstico de aciduria argininosuccínica había sido hecho, mientras la paciente fue hospitalizada por convulsiones febriles a los 18 meses de vida. El argininosuccinato plasmático estaba marcadamente elevado. La actividad de la argininosuccinasa estaba ausente en sus eritrocitos, y en sus padres estaba en el rango de los heterocigotas. Se comenzó entonces una dieta con suplemento de arginina y bajas proteínas. A los 13 años de edad, se la sometió a una hernioplastia. El estado preoperatorio era satisfactorio, salvo por una hepatomegalia y retardo mental. Todas las investigaciones de rutina eran normales, incluso el amoníaco. Durante la segunda tarde después de la operación, la paciente se puso letárgica y tuvo frecuentes convulsiones, a pesar del adecuado nivel de los 3 antiepilépticos con que se la mantenía por muchos años. A pesar



Raúl Alberto Pontón - María Soledad Cabreriso

de la administración de glucosa hipertónica intravenosa y suplementación con arginina, los niveles de amoníaco aumentaron enormemente y ella entró en coma. A pesar de hemodiálisis repetidas, ella murió al 6° día del postoperatorio.

Los hallazgos anatomopatológicos hepáticos fueron compatibles con degeneración grasa. Asai y colaboradores (1997) sugieren que si bien se está tentado a concluir que solo el enflurano fue responsable por la hiperamoniemia en la paciente, y si bien esta relación no fue probada más allá de una duda razonable; la anestesia general incluso con enflurano debería ser evitada en pacientes con aciduria argininosuccínica.

Kleijer y otros (2002) relataron una variante bioquímica de deficiencia de argininosuccinato liasa encontrada en 5 individuos. En comparación con los casos clásicos, esta variante se ha caracterizado por una actividad enzimática residual, medida por la incorporación de carbono 14 en la citrulina proteica. Los 5 pacientes de diferentes procedencias étnicas, presentaron síntomas clínicos relativamente leves, de variable edad de presentación, marcada aciduria argininosuccínica, y severa pero no completa deficiencia de liasa argininosuccínica. La C14-citrulina incorporada en las proteínas, la cual es completamente bloqueada en la forma clásica, fue solo parcialmente reducida en los fibroblastos de estos pacientes. Todos estos pacientes tenían mutaciones en el gen de ASL.

Pijpers y colaboradores (1990) establecieron el diagnóstico de aciduria argininosuccínica en ambos fetos de un embarazo dicigótico, usando muestras transabdominales de vellosidades coriónicas a las 10 semanas de gestación.

Kleijer y otros (2002), realizaron exitosos diagnósticos prenatales en 3 familias afectadas.

Tratamiento

Brusilow y Batshaw (1979) relataron éxitos con tratamiento con arginina en deficiencia de argininosuccinasa. El tratamiento favorece la formación de ácido argininosuccínico (ASA), desde que ASA contiene 2 átomos de nitrógeno desechables, luego excretados como urea en personas sanas, y como tiene un *clearance* renal similar al rango de la filtración glomerular, los autores razonaron que la hiperamoniemia podría ser aliviada por medio de arginoterapia, observando que hay cantidades estequiométricas de ornitina disponibles.

Kvedar y otros (1991) observaron “normalización” del cabello en pacientes que fueron tratados con dieta de bajas proteínas y suplemento de arginina.

Widhalm y otros (1992), describieron el seguimiento de 12 niños austríacos, detectados desde 1973 en un programa nacional de *screening* neonatal. Todos fueron tratados con un suplemento diario de arginina, complementado o con una dieta normal, o con una dieta especial en la cual las proteínas estaban restringidas. Ellos encontraron que el tratamiento temprano de la deficiencia parcial de liasa argininosuccínica resultaba en un normal desarrollo intelectual y psicomotor.

Argininemia

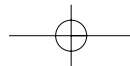
Deficiencia de arginasa

Hiperargininemia

Deficiencia de arg1

La argininemia es causada por mutaciones en el gen que codifica la arginasa hepática (ARG1), localizada en el locus 6q23.

Es un trastorno de herencia autonómica recesiva, causado por un defecto en el paso



Errores congénitos del metabolismo Hiperamonemia. Trastornos del ciclo de la úrea

final del ciclo de la urea, la hidrólisis de la arginina en urea y ornitina.

Terheggen y otros (1969,1970), describieron 2 hermanas, de 18 meses y 5 años, con paraplejía espástica, convulsiones epilépticas, y retardo mental severo. Los padres también fueron relatados. Los niveles de arginina eran altos en sangre y LCR en las pacientes, con niveles intermedios en ambos padres y en 2 hermanas sanas. La actividad de la arginasa en los glóbulos rojos era muy baja en las pacientes, e intermedia en los padres. En 1971 otra niña afectada nació en la familia observada por Terheggen y otros (1972,1975). Allí fue luego introducida una dieta de bajas proteínas, pero la niña desarrolló severo retardo mental, atetosis y espasticidad.

Cederbaum y otros (1977), reportaron un niño de 7,5 años con retardo psicomotor progresivo, trastorno de conducta y espasticidad, y que tenía detención del desarrollo desde los 3 años. La arginina plasmática estaba aumentada, y la actividad de la arginasa en los glóbulos rojos era menor del 1% de lo normal, y la mitad de lo normal en ambos padres, en 2 hermanas no afectadas, y en su abuelo paterno.

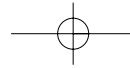
Michels y Beaudet (1978) reportaron un niño mejicano afectado con retardo del desarrollo, microcefalia, retardo mental, espasticidad y descargas epileptiformes en el EEG.

En un paciente muerto con severa argininemia, Grody y otros (1989) demostraron total ausencia de arginasa I en los tejidos, aunque la arginasa II estaba aumentada alrededor de 4 veces en el riñón. El paciente, hijo de padres primos hermanos de ascendencia camboyan, murió a los 6 meses de edad. Si bien el análisis Southern blot falló en mostrar una delección sustancial en el gen de ARG1, no se pudieron demostrar reacciones cruzadas con la proteína enzimática por inmunoprecipitación-competición y análisis Western blot. Estudios de inducción en líneas celulares que expresan solamente la isoenzima II, indicaron que su actividad podría estar aumentada varias veces, por exposición a niveles elevados de arginina. Esto fue presumiblemente el mecanismo para el alto nivel de la enzima en el paciente y explicar el hecho de que persista la ureagénesis en este trastorno.

Cowley y otros (1998), describieron una mujer de 18 años, hija de padres relatados anteriormente, quien había estado bien de niña, con normal crecimiento y desarrollo. Ella se presentó para el estudio de un colapso con súbita aparición de diplejía espástica. Ella tenía moderada hepatomegalia dolorosa. Durante los 6 meses previos, ella había estado enferma con náuseas y vómitos, y había experimentado algún grado de debilidad muscular en ambos miembros inferiores durante las 2 semanas anteriores. La diplejía espástica fue considerada en esta paciente típica de la deficiencia de arginasa. No fue detectada actividad de arginasa en el tejido hepático, en los glóbulos rojos la actividad de la arginasa estaba por debajo de lo normal.

Christmann y otros (1990), describieron una paciente en quien el diagnóstico fue hecho a la edad de 18 años cuando se había iniciado tratamiento con valproato de sodio por presentar convulsiones. La paciente tenía retraso psicomotor desde los 15 meses, con paraparesia desde los 3 años de edad. Para los 18 años ella estaba postrada. Cinco días después de la iniciación del tratamiento con valproato ella entró en un estado de estupor, y fue encontrada una marcada hiperamonemia. La sensibilidad al valproato, también ha sido observada en la deficiencia de OTC y en la citrulinemia, otras 2 causas de hiperamonemia.

Picker y otros (2003) describieron una rara y fatal presentación neonatal de deficiencia de arginasa en una beba de 2 días, con una marcada elevación plasmática de arginina, lactato y CSF glutamina, con modesta elevación del amoníaco sanguíneo, quien desarrolló hipertensión y taquipnea, seguidas por convulsiones intratables y edema cerebral. La niña tenía también una atípica presencia de la isoenzima ARG2 en el hígado. Picker y otros (2003) sugieren que el edema cerebral y la evolución fatal, los cuales han sido reportados



Raúl Alberto Pontón - María Soledad Cabreriso

en pacientes ancianos, fueron debidos a la osmolaridad intracelular aumentada, debida a los elevados niveles de glutamina.

Tratamiento

Qureshi y otros (1984), recomendaron una combinación de benzoato, con restricción de arginina para el manejo de la hiperargininemia.

Bernar y otros (1986) reportaron el caso de un muchacho de 12 años con elevaciones de arginina plasmática menos marcada y afectación intelectual menos severa. Ambos fueron atribuidos a una autoselectiva dieta de bajas proteínas.

La terapia con benzoato de sodio y restricción dietética causa una impresionante mejoría.

Comentario conclusivo

Estas enfermedades son errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos, de herencia autonómica recesiva, excepto el déficit de ornitina transcarbamilasa (OTC), que es de herencia ligada a X.

Están asociados con defectos enzimáticos en el ciclo de Krebs-Henseleit o ciclo de la urea, y del transportador mitocondrial citrina (NICC en neonatos y CTLN2 en adultos), y se caracterizan fundamentalmente por aumento del amoníaco plasmático.

Por tratarse de enfermedades tratables con éxito en gran medida, es necesario que sean cada vez mejor estudiadas y conocidas por los profesionales de la nutrición.

En el tratamiento de ataque de la enfermedad, una vez diagnosticada la hiperamoniemia; el objetivo primordial es reducir en forma rápida el amoníaco plasmático, potente tóxico del Sistema Nervioso Central; a través de aportar las cantidades suficientes de calorías, agua y electrólitos endovenosos, y las cantidades mínimas de proteínas en forma de aminoácidos esenciales.

Al mismo tiempo se necesita la saturación de las siguientes sustancias: benzoato de sodio, fenilacetato, y clorhidrato de arginina, para activar vías alternativas para la eliminación del amoníaco.

Es necesario tener en cuenta, que en los recién nacidos el benzoato sódico y el fenilacetato deben usarse con precaución por la posibilidad de provocar hiperbilirrubinemia.

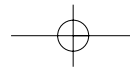
Es aconsejable comenzar diálisis peritoneal y/o hemodiálisis, con lo cual se consigue un descenso adicional del amoníaco plasmático, es aconsejable dejar una cánula de Tenckoff permanente para diálisis peritoneal por un tiempo, teniendo en cuenta la posibilidad de intermitencias.

También puede ser útil la exanguíneo-transfusión.

Es importante tener en cuenta reducir la producción de amoníaco por las bacterias de la flora intestinal putrefactiva con el uso de antibióticos y lactulosa.

Para el tratamiento de mantenimiento es eficaz y muy relevante la dietoterapia, que se basa fundamentalmente en una dieta pobre en proteínas.

Aquí esta medida no tiene un carácter paliativo o sintomático, sino que representa una verdadera terapia etiopatogénica. En efecto, a través de esto se puede controlar la tendencia crónica o intermitente a la descompensación hiperamoniémica, derivada del excedente de amonio que no se metaboliza, y recuperar los aminoácidos que dejan de sintetizarse, y que por lo tanto están en situación deficitaria.



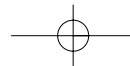
Errores congénitos del metabolismo Hiperamoniemia. Trastornos del ciclo de la úrea

El cumplimiento continuo de la dieta puede llevar a que produzca un desarrollo psicomotor normal, mientras los episodios repetitivos pueden llevar a un daño cerebral irreversible. Por tal motivo la dietoterapia representa un pilar fundamental en el tratamiento de estos trastornos.

Recibido: 28/01/08. Aceptado: 30/03/08

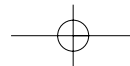
BIBLIOGRAFÍA

- Allan, J. D.; Cusworth, D. C.; Dent, C. E.; Wilson, V. K. "A disease, probable hereditary, characterized by severe mental deficiency and a constant gross abnormality of amino acid metabolism" en *Lancet*, 1958, nº I, pp. 182-187.
- Asai, K.; Ishii, S.; Ohta, S.; Furusho, K. "Fatal hyperammonaemia in argininosuccinic aciduria following enflurane anaesthesia (Letter)" en *Europ. J. Paediat.* 1997, nº 157, pp. 169-170.
- Bachmann, C; Colombo, J. P.; Jaggi, K. I. "N-acetylglutamate synthetase (NAGS) deficiency: diagnosis, clinical observations and treatment" en *Adv. Exp. Med. Biol.* 1981, nº 153, pp. 39-46.
- Bachmann, C; Brandis, M.; Weissenbarth-Riedel, E.; Burghard, R.; Colombo, J. P. "N-acetylglutamate synthetase deficiency, a second patient" en *J. Inherit. Metab. Dis.*, 1988, nº 11, pp. 191-193.
- Batshaw, M. L.; Brusilow, S.; Waber, L.; Blom, W.; Brubakk, A. M.; Burton, B. K.; Cann, H. M.; Kerr, D.; Mamunes, P.; Matalon, R.; Myerberg, D.;
- Batshaw, M. L.; Brusilow, S. W. "Valproate-induced hyperammonemia" en *Ann. Neurol.*, 1982, nº 11, pp. 319-321.
- Bernar, J.; Hansen, R. A.; Kern, R.; Phoenix, B.; Shaw, K. N. F.; Cederbaum, S. D. "Arginase deficiency in a 12-year-old boy with mild impairment of intellectual function" en *J. Pediat.* 1986, nº 108, pp. 432-435.
- Brusilow, S. W.; Batshaw, M. L. "Arginine therapy of argininosuccinate deficiency" en *Lancet*, 1979, nº I, pp. 124-127.
- Brusilow, S. W.; Danney, M.; Waber, L. J.; Batshaw, M.; Burton, B.; Levitsky, L.; Roth, K.; Mc Keethren, C.; Ward, J. "Treatment of episodic hyperammonemia in children in born errors of urea synthesis" en *New. Eng. J. Med.* 1984, nº 310, pp. 1630-1634.
- Bruton, C. J.; Corsellia, J. A. N.; Russell, A. "Hereditary hyperammonemia" en *Brain*, 1970, nº 93, pp. 423-434.
- Caldovic, L.; Morizono, H.; Tuchman, M. "Mutation and polymorphism in the human N-acetylglutamate synthetase gene" en *Hum. Mutat.* 2007, nº 28, pp. 754-759.
- Campbell, A. G. M.; Rosenberg, L. E.; Snodgrass, P. J.; Nuzum, C. T. "Lethal neonatal hyperammonaemia due to complete ornithine-transcarbamylase deficiency" (Letter) en *Lancet*, 1971, nº II, pp. 217-218.
- Campbell, A. G. M.; Rosenberg, L. E.; Snodgrass, P. J.; Nuzum, C. T. "Ornithine transcarbamylase deficiency: a cause of lethal neonatal hyperammonemia in males" en *New. Eng. J. Med.* 1973, nº 288, pp. 1-6.
- Cederbaum, S. D.; Shaw, K. N. F.; Valente, M. "Hyperargininemia" en *J. Pediat.* 1977, nº 90, pp. 569-573.
- Coryell, M. E.; Hall, W. K.; Thevaos, T. G.; Welter, D. A.; Gatz, A. J.; Horton, B. F.; Sisson, B. D.; Looper, J. W.; Farrow, R. T. "Familial study of human enzyme defect, argininosuccinic aciduria" en *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1964, nº 14, pp. 307-312.
- Cowley, D. M.; Bowling, F. G.; Mc Gill, J. J.; Van Dongen, J.; Morris, D. "Adult-onset arginase deficiency" en *J. Inherit. Metab. Dis.* 1998, nº 21, pp. 677-678.
- Christmann, D.; Hirsch, E.; Mutschler, V.; Collard, M.; Marescaux, C.; Colombo, J. P. "Argininemie congenitale diagnostiquée tardivement a l'occasion de la prescription de valproate de sodium" en *Rev. Neurol.* 1990, nº 146, pp. 764-766.
- Finckh, U.; Kohlschutter, A.; Schafer, H.; Sperhake, H.; Colombo, J. P.; Gal, A. "Prenatal diagnosis of carbamoylphosphate synthetase I deficiency by a identification of a missense mutation in CPSI" en *Hum. Mutat.* 1998, nº 12, pp. 206-211.
- Finkelstein, J. E.; Hauser, E.; Brusilow, S. W. "Late onset ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD) in males.(Abstract)" en *Am. J. Hum. Genet.* 1989, 458 suppl. A5.
- Finkelstein, J. E.; Hauser, E. R.; Leonard, C. O.; Brusilow, S. W. "Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in male patients" en *J. Pediat.* 1990, nº 117, pp. 897-902.
- Freeman, J. M.; Nicholson, J. F.; Schimke, R. T.; Rowland, L. P.; Carter, S. "Congenital hyperammonemia: association with hyperglycinemia and decreased levels of carbamyl phosphate synthetase" en *Arch. Neurol.*,



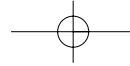
Raúl Alberto Pontón - María Soledad Cabreriso

- 1970, n° 23, pp. 430-437.
- Granot, E.; Matoth, I.; Lotan, C.; Shvil, Y.; Lijovetzky, G.; Yatziv, S. "Partial carbamylphosphate synthetase deficiency, simulating Reye's syndrome, in a 9 year old girl" en *Israel J. Med. Sci.*, 1986, n° 22, pp. 463-465.
- Grody, W. W.; Argyle, C.; Kern, R. M.; Dizikes, G. J.; Spector, E. B.; Strickland, A. D.; Klein, D.; Cederbaum, S. D. "Differential expression of the two human arginase genes in hyperargininemia: enzymatic, pathologic, and molecular analysis" en *J. Clin. Invest.* 1989, n° 83, pp. 602-609.
- Guffon, N.; Vianey-Saban, C.; Bourgeois, J.; Rabier, D.; Colombo, J. P.; Guibaud, P. "A new neonatal case of N-acetylglutamate synthase deficiency treated by carbamylglutamate" en *J. Inherit. Metab. Dis.* 1995, n° 18, pp.61-65.
- Hauser, E. R.; Finkelstein, J. E.; Valle, D.; Brusilow, S. W. "Allopurinol-induced orotidinuria: a test for mutations at the ornithine carbamoyltransferase locus in women" en *New Eng. J. Med.* 1990, n° 322, pp. 1641-1645.
- Hjelm, M.; De Silva, L. V. K.; Seakins, J. W. T.; Oberholzer, V. G.; Rolles, C. J. "Evidence of inherited urea cycle defect in a case of fatal valproate toxicity" en *Brit. Med. J.* 1986, n° 292, pp. 23-24.
- Kleijer, W. J.; Garritsen, V. H.; Linnebank, M.; Mooyer, P.; Huijmans, J. G. M.; Mustonen, A.; Simola, K. O. J.; Arslan-Kirchner, M.; Battini, R.; Briones, P.; Cardo, E.; Mandel, H.; Tschiedel, E.; Wanders, R. J. A.; Koch, H. G. "Clinical, enzymatic, and molecular genetic characterization of a biochemical variant type of arginino-succinic aciduria: prenatal and postnatal diagnosis in 5 unrelated families" en *J. Inherit. Metab. Dis.* 2000, n° 225, pp. 399-410.
- Kobayashi, K.; Saheki, T.; Imamura, Y.; Noda, T.; Inoue, I.; Matuo, S.; Hagi.hara, S.; Nomiya, H.; Jinno, Y.; Shimada, K. "Messenger RNA coding for argininosuccinate synthetase in citrullinemia" en *Am. J. Hum. Genet.* 1986, n° 38, pp. 667-680.
- Kobayashi, K.; Sinasac, D. S.; Iijima, M.; Boright, A. P.; Begum, L.; Lee, J. R.; Yasuda, T.; Ikeda, S.; Hirano, R.; Terazono, H.; Crackower, M. A.; Kondo, I.; Tsui, L.; Scherer, S. W.; Saheki, T. "The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein" en *Nature Genet.* 1999, n° 22, pp. 159-163.
- Kornfeld, M.; Woodfin, B. M.; Papile, L.; Davis, L. E.; Bernard, L. R. "Neuropathology of ornithine carbamyltransferase deficiency" en *Acta Neuropath.* 1985, n° 65, pp. 261-264.
- Korson, M. S.; Lillehei, C. W.; Vacanti, J. P.; Levy, H. L. "Liver transplantation for ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD) (Abstract)" en *Am. J. Hum. Genet.* 1989, n° 45 (suppl), A8.
- Krieger, I.; Snodgrass, P. J.; Roskamp, J. "Atypical clinical course of ornithine transcarbamylase deficiency due to a new mutant (comparison with Reye's disease)" en *J. Clin. Endocr. Metab.* 1979, n° 48, pp. 388-392.
- Kvedar, J. C.; Baden, H. P.; Baden, L. A.; Shih, V. E.; Kolodny, E. H. "Dietary management reverses grooving and abnormal polarization of hair shafts in arginino-succinate deficiency" en *Am. J. Med. Genet.* 1991, n° 40, pp. 211-213.
- Lee, J. Y.; Chang, S. E.; Suh, C. W.; Choi, J. H.; Sung, K. J.; Moon, K. C.; Koh, J. K. "A case of acrodermatitis enteropathica-like dermatosis caused by ornithine transcarbamylase deficiency" en *J. Am. Acad. Derm.* 2002, n° 46, pp. 965- 967.
- Levin, B.; Abraham, J. M.; Oberholzer, V. G.; Burgess, E. A. "Hyperammonaemia: a deficiency of liver ornithine transcarbamylase. Occurrence in mother and child" en *Arch. Dis. Child.* 1969, n° 44, pp. 152-161.
- Lewis, P. D.; Miller, A. L. "Argininosuccinic aciduria: case report with neuropathological findings" en *Brain*, 1970, n° 93, pp. 413-422.
- Lu, Y. B.; Kobayashi, K.; Ushikai, M.; Tabata, A.; Iijima, M.; LI, M. X.; Lei, L.; Kawabe, K.; Taura, S.; Yang, Y.; Chiang, S. H.; Hsiao, K. J.; Lau, Y. L.; Tsui, L. C.; Lee, D. H.; Saheki, T. "Frequency and distribution in East Asia of 12 mutations identified in the SLC25A13 gene of Japanese patients with citrin deficiency" en *J. Hum. Genet.* 2005, n° 50, pp. 338-346.
- Maestri, N. E.; Hauser, E. R.; Bartholomew, D.; Brusilow, S. W. "Prospective treatment of urea cycle disorders" en *J. Pediat.* 1991, n° 19, pp. 923-928.
- Maestri, N. E.; Brusilow, S. W.; Clissold, D. B.; Bassett, S. S. "Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency" *New Eng. J. Med.* 1996, n° 35, pp. 855-859.
- Mc Murray, W. C.; Mohyuddin, F.; Rossiter, R. J.; Rathbun, J. C.; Valentine, G. H.; Koegler, S. J.; Zarfes, D. E. Citrullinuria: a new aminoaciduria associated with mental retardation. *Lancet* I, 1962, n° 138 only.
- Michels, V. V.; Potts, E.; Walsler, M.; Beaudet, A. L. "Ornithine transcarbamylase deficiency: long-term survival", *Clin. Genet.* 1982, n° 22, pp. 211-214.
- Michels, V.V.; Beaudet, A.L. "Arginase deficiency in multiple tissues in argininemia", *Clin. Genet.* 1978, n° 13, pp. 61-67.
- Ohura, T.; Kobayashi, K.; Tazawa, Y.; Nishi, I.; Abukawa, D.; Sakamoto, O.; Iinuma, K.; Saheki, T. "Neonatal



Errores congénitos del metabolismo Hiperamoniemia. Trastornos del ciclo de la úrea

- presentation of adult-onset type II citrullinemia", *Hum. Genet.* 2001, n° 108, pp. 87-90.
- Picker, J. D.; Puga, A. C.; Levy, H. L.; Marsden, D.; Shih, V. E.; De Girolami, U.; Ligon, K. L.; Cederbaum, S. D.; Kern, R. M.; Cox, G. F. "Arginase deficiency with lethal neonatal expression: evidence for the glutamine hypothesis of cerebral edema", *J. PEDIAT.* 2003, n° 142, pp. 349-352.
- Pijpers, L.; Kleijer, W. J.; Reuss, A.; Jahoca, M. G. J.; Los, F. J.; Sachs, E. S.; Wladimiroff, J. W. "Transabdominal chorionic villus sampling in a multiple pregnancy at risk of argininosuccinic aciduria: a case report", *Am. J. Med. Genet.* 1990, n° 36, pp. 449-450.
- Plecko, B.; Erwa, W.; Wermuth, B. "Partial N-acetylglutamate synthetase deficiency in a 13 year old girl: diagnosis and response to treatment with N-carbamylglutamate", *Europ. J. Pediat.* 1998, n° 157, pp. 996-998.
- Potter, M. A.; Zeesman, S.; Brennan, B.; Kobayashi, K.; Gao, H. Z.; Tabata, A.; Saheki, T.; Whelan, D. T. "Pregnancy in a healthy woman with untreated citrullinemia" *Am. J. Med. Genet.* 2004, n° 129A, pp. 77-82.
- Qureshi, I. A.; Letarte, J.; Ouellet, R.; Batshaw, M. L.; Brusilow, S. "Treatment of hyperargininemia with sodium benzoate and arginine restricted diet" *J. Pediat.* 1984, n° 104, pp. 473-476.
- Rezvani, I.; Auerbach, V. "Urea cycle and hyperammonemia" en Nelson. *Text-Book of Pediatrics.* W.B. Saunders Company, 1992, (14th Ed.).
- Rowe, P. C.; Newman, S. L.; Brusilow, S. W. "Natural history of symptomatic partial ornithine transcarbamylase deficiency", *New Eng. J. Med.* 1986, n° 314, pp. 541-547.
- Rubenstein, J. L. R.; Johnston, K.; Elliot, G. R.; Brusilow, S. W. "Haloperidol induced hyperammonemia in a child with citrullinemia" *J. Inherit. Metab. Dis.* 1990, n° 13, pp. 754-755.
- Russell, A.; Levin, B.; Oberholzer, V. G.; Sinclair, L. "Hyperammonemia. A new instance of an inborn enzymatic defect of the biosynthesis of urea" *Lancet II*, pp. 699-700.
- Schafer, I. A. "Treatment of inborn errors of urea synthesis: activation of alternative pathways of waste nitrogen synthesis and excretion" en *New Eng. J. Med.*, 1982, n° 306, pp. 1387-1392.
- Saheki, T.; Kobayashi, K. "Mitochondrial aspartate glutamate carrier(citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia(CTLN2) ad idiopathic neonatal hepatitis (NICCD)" *J. Hum. Genet.* 2002, n° 47, pp. 333-341.
- Saheki, T.; Ueda, A.; Hosoya, M.; Kusumi, K.; Takada, S.; Tsuda, M.; Katsunu-Ma, T. "Qualitative and quantitative abnormalities of argininosuccinate synthetase in citrullinemia" *Clin. Chim. Acta*, 1981, n° 109, pp. 325-335.
- Suzuki, Y.; Matsushima, A.; Ohtake, A.; Mori, M.; Tatibana, M.; Orii, T. "Carbamyl phosphate synthetase I deficiency with no detectable RNA activity" *Europ. J. Pediat.* 1986, n° 145, pp. 406-408.
- Tamamori, A.; Okano, Y.; Ozaki, H.; Fujimoto, A.; Kajiwara, M.; Fukuda, K.; Kobayashi, K.; Saheki, T.; Tagami, Y.; Yamano, T. "Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: severe hepatic dysfunction in an infant requiring liver transplantation" *Europ. J. Pediat.* 2002, n° 161, pp. 609-613.
- Tedesco, T. A.; MELLMAN, W. J. "Argininosuccinate synthetase activity and citrulline metabolism in cells cultured from a citrullinemic subject" *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1967, n° 57, pp. 829-834.
- Terheggen, H. G.; Schwenk, A.; Lowenthal, A.; Van Sande, M.; Colombo, J. P. "Argininaemia with arginase deficiency", (Letter), *Lancet II*, 1969, pp. 748-749.
- Terheggen, H. G.; Schwenk, A.; Lowenthal, A.; Van Sande, M.; Colombo, J. P. "Hyperargininaemia mit Arginasedefekt. Eine neue familiarere Stoffwechselstörung" *I. Klinische Befunde. Z. Kinderheilk.* 1970, n° 107, pp. 298-312.
- Terheggen, H. G.; LAVINHA, F.; COLOMBO, J. P.; VAN SANDE, M.; LOWENTHAL, A. "Familial hyperargininemia", *J. Genet. Hum.*, 1972, n° 20, pp. 69-84.
- Terheggen, H. G.; Lowenthal, A.; Lavinha, F.; Colombo, J. P. "Familial hyper-argininaemia", *Arch. Dis. Child.* 1975, n° 50, pp. 57-62.
- Thaler, M. M.; Hoogenrad, N. J.; Boswell, M. "Reye's syndrome due to a novel protein-tolerant variant of ornithine-transcarbamylase deficiency", *Lancet* 1974, n° II, pp. 438-440.
- Tripp, J. H.; Hargreaves, T.; Anthony, P. P.; Searle, J. F.; Miller, P.; Leonard, J. V.; Patrick, A. D.; Oberholzer, V. G. "Sodium valproate and ornithine carbamyl transferase deficiency" (Letter) *Lancet*, 1981, n° I, pp. 1165-1166.
- Verbiest, H. B. C.; Straver, J. S.; Colombo, J. P.; Van Der Vijver, J. C. M.; Van Woerkom, T. C. A. M. "Carbamyl phosphate synthetase-I deficiency discovered after valproic acid induced coma", *Acta Neurol. Scan.*, 1992, n° 86, pp. 275-279.
- Visakorpi, J. K. "Citrullinuria" (Letter) *Lancet*, 1962, n° I, pp. 1357-1358.
- Walser, M. "Urea cycle disorders and other hereditary hyperammonemic syndromes" en Stanbury, J. B.; Wyndgaarden, J. B.; Fredrickson, D. S.; Goldstein, J. L.; Brown, M. S. *The Metabolic Basis of Inherited*



Raúl Alberto Pontón - María Soledad Cabreriso

- Diseases*. New York, McGraw-Hill(pub), 1983 (5th Ed), pp. 402-438.
- Walter, J. H.; Allen, J. T.; Holton, J. B. "Argininosuccinate (sic) synthetase deficiency good outcome despite several neonatal hyperammonaemia" *J. Inherit. Metab. Dis.* 1992, n° 15, pp. 282-283.
- Whelan, D. T.; Brusso, T.; Spate, M. "Citruillinemia: phenotypic variations. *Pediatrics*. 1973, n° 57, pp. 935-941.
- Widhalm, K.; Koch, S.; Scheibenreiter, S.; Knoll, E.; Colombo, J. P.; Bachmann, C.; Thalhammer, O. "Long-term follow-up of 12 patients with the late-onset variant of argininosuccinic acid lyase deficiency: no impairment of intellectual and psychomotor development during therapy", *Pediatrics*, 1991, n° 89, pp. 1182-1184.
- Wilson, C. J.; Lee, P. J.; Leonard, J. V. "Plasma glutamine and ammonia concentrations in ornithine carbamoyl-transferase deficiency and citrullinaemia", *J. Inherit. Metab. Dis.* 2001, n° 24, pp. 691-695.
- Winter, R. M.; Donnai, D.; Burn, J.; Tuckers, S. M. "Fetal valproate syndrome: is there a recognisable phenotype?" *J. Med. Genet.* 1987, n° 24, pp. 692-695.
- Wong, L. J. C.; Craigen, W. J.; O'Brien, V. E. Postpartum coma and death due to carbamoyl-phosphate synthetase I deficiency. *Ann. Intern. Med.* 1994, n° 120, pp. 216-217.
- Yudkoff, M.; Daikhin, Y.; Nissim, I.; Jawad, P.; Wilson, J.; Batshaw, M. "In vivo nitrogen metabolism in ornithine transcarbamylase deficiency" *J. Clin. Invest.* 1996, n° 98, pp. 2167-2173.
- Yasuda, T.; Yamaguchi, N.; Kobayashi, K.; Nishi, I.; Horinouchi, H.; Jalil, M. A.; Li, M. X.; Ushikai, M.; Iijima, M.; Kondo, I.; Saheki, T. "Identification of two novel mutations in the SLC25A13 gene and detection of seven mutations in 103 patients with adult-onset type II citrullinemia" *Hum. Genet.* 2000, n° 107, pp. 537-545.

