

Aciduria argininosuccínica: informe de un caso de inicio neonatal

Argininosuccinic aciduria: Neonatal case report

Dra. María P. Zuza^a, Dr. Genaro Gerbaudo^a, Dr. Sergio O. Molina^a y Dra. Marcela Pereyra^b

RESUMEN

Los defectos del ciclo de la urea son enfermedades metabólicas hereditarias que se producen por defecto en una de las enzimas encargadas de la desintoxicación del amonio, lo que genera su acumulación en el organismo. Las manifestaciones clínicas pueden presentarse en la etapa neonatal, con morbimortalidad elevada, o de forma tardía. La heterogeneidad de los síntomas y la falta de sospecha clínica en neonatos conducen a un diagnóstico erróneo y se puede confundir con sepsis neonatal o hemorragias cerebrales. El aumento de amonio plasmático en el examen bioquímico orienta su diagnóstico hacia un defecto del ciclo de la urea.

La aciduria argininosuccínica es el tercer defecto más frecuente del ciclo de la urea y es causada por deficiencia de la enzima argininosuccinico liasa.

Se presenta el informe de un caso de inicio neonatal. Los objetivos son enfatizar en su sospecha diagnóstica y proponer herramientas diagnósticas tempranas, como su incorporación a la pesquisa metabólica neonatal.

Palabras clave: trastornos innatos del ciclo de la urea, aciduria argininosuccínica, hiperamonemia.

ABSTRACT

Urea cycle defects are inborn errors of metabolism produced by a defect in one of the enzymes responsible for the detoxification of ammonia, which generates its accumulation in the body. The clinical manifestations can present early, with high morbidity and mortality, or late onset. The heterogeneity of the symptoms and the lack of clinical suspicion in neonates leads to a wrong diagnosis, which can be confused with neonatal sepsis or cerebral hemorrhages. The increase in plasma ammonia in the biochemical examination orients his diagnosis towards a defect of the urea cycle.

Argininosuccinic aciduria is the third most frequent defect of the urea cycle, and is caused by a argininosuccinate lyase deficiency. A neonatal onset case report is presented. The objective is to emphasize its diagnostic suspicion, and to propose early diagnostic tools such as its incorporation into the neonatal metabolic screening.

Keywords: urea cycle disorders inborn, argininosuccinic aciduria, hyperammonemia.

a. Servicio de Neonatología, Hospital Teodoro J. Schestakow, San Rafael, Argentina.

b. Servicio de Crecimiento y Desarrollo, Hospital Pediátrico Dr. H. J. Notti, Mendoza, Argentina.

Correspondencia:

Dra. María P. Zuza: pilizuza@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

Recibido: 30-10-2020

Aceptado: 9-3-2021

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e508>

Cómo citar: Zuza MP, Gerbaudo G, Molina SO, Pereyra M. Aciduria argininosuccínica: informe de un caso de inicio neonatal. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e508-e512.

Siglas y abreviaturas

DCU: defectos del ciclo de la urea.

OTC: ornitina transcarbamilasa.

RN: recién nacido.

ASA: aciduria argininosuccínica.

ASL: argininosuccinato liasa.

ARM: asistencia respiratoria mecánica.

VR: valor de referencia.

INTRODUCCIÓN

Los errores congénitos del metabolismo son un conjunto de enfermedades producidas por alteraciones genéticas que bloquean la función de distintas vías metabólicas.

Dentro de este grupo de patologías, se encuentran los defectos del ciclo de la urea (DCU), que incluyen 8 entidades metabólicas hereditarias, causadas por mutaciones en una de las 6 enzimas: deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC), deficiencia de argininosuccinato sintetasa (ASS), deficiencia de carbamilo fosfato sintetasa (CPS1), deficiencia de argininosuccinato liasa (ASL), deficiencia de arginasa (ARG) y deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa (NAGS);¹⁻⁵ y mutaciones en los transportadores mitocondriales de ornitina y citrulina, y de glutamato y aspartato asociado con el síndrome hiperornitinemias-hiperamoniemia-homocitrulinuria y citrulinemia de tipo 2, respectivamente.^{4,6} Todas estas deficiencias se heredan de forma autosómica recesiva, excepto la deficiencia de OTC de herencia ligada al X.^{2,4}

En conjunto, tienen una frecuencia global de 1 en 35 000 recién nacidos (RN) vivos.^{4,7,8} Sin embargo, la incidencia global podría ser mayor debido al subdiagnóstico.^{4,7}

Se puede manifestar como forma grave de inicio neonatal con hiperamonemia en los primeros días de vida, o de forma tardía con

hiperamonemia episódica y/o complicaciones en el largo plazo.⁴

Ante la sospecha de un DCU, debe cuantificarse el amonio en plasma. La presencia de valores por encima de los normales ($< 110 \mu\text{mol/L}$ en neonatos)³ acompañados de las manifestaciones clínicas es indicativa de un DCU.

El tratamiento consiste en disminuir la producción de nitrógeno con restricción en la ingesta de proteínas y el uso de quelantes de amonio.

Se presenta el caso de un recién nacido con diagnóstico de aciduria argininosuccínica para dar a conocer su presentación más frecuente en etapa neonatal y así facilitar la sospecha diagnóstica y el reconocimiento por parte de los profesionales de la salud.

CASO CLÍNICO

Recién nacida de sexo femenino. Parto vaginal de 39 semanas, con peso al nacer de 2980 g y talla de 47 cm. Apgar 9/10. Padres no consanguíneos. Antecedentes familiares: dos hermanos varones fallecidos (al quinto y al décimo día de vida), ambos con diagnóstico de trombosis del seno venoso, sin evidencia comprobada por imágenes.

En vista de los antecedentes familiares, se decide su ingreso al Servicio de Neonatología. Se realiza monitoreo clínico, laboratorio, ecografía cerebral y ecocardiografía. Con resultados normales y buena evolución clínica; pasa a internación conjunta a las 48 horas de vida.

Al tercer día de vida presenta rechazo alimentario, hipotonía e hiporreactividad con

deterioro neurológico progresivo que requiere asistencia respiratoria mecánica. Ante la sospecha clínica de sepsis, se medica con antibióticos. Se realiza tomografía computarizada, con diagnóstico presuntivo de trombosis del seno venoso. En el electroencefalograma se observa hipovoltaje generalizado. Se inicia infusión de heparina.

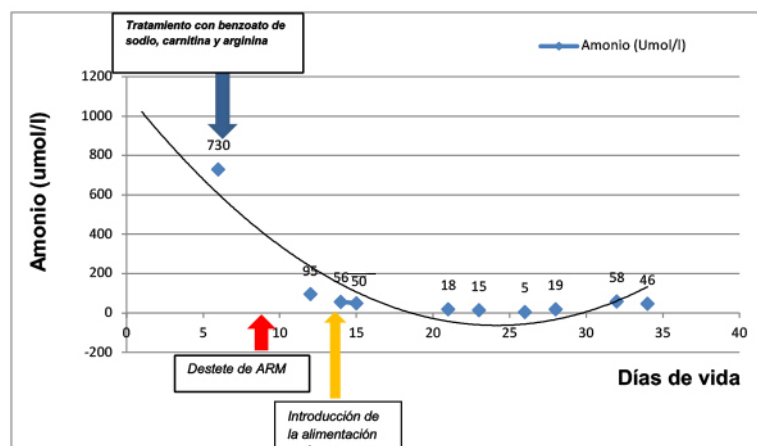
Al sexto día de vida, la paciente continúa en mal estado general, se incorpora a los diagnósticos presuntivos los errores congénitos del metabolismo y se solicita amonio $730 \mu\text{mol/l}$ (valor de referencia [VR]: $< 110 \mu\text{mol/l}$), ácido láctico 44 mg/dl (VR: $< 19 \text{ mg/dl}$). Se realiza interconsulta al Servicio de Crecimiento y Desarrollo, que sugiere tomar muestras críticas de sangre y orina, restricción proteica e iniciar tratamiento intravenoso con benzoato de sodio a $250\text{-}500 \text{ mg/kg/día}$, flujo de dextrosa $8\text{-}10 \text{ mg/kg/min}$, l-carnitina 200 mg/kg/día y arginina 250 mg/kg/día .

La paciente evoluciona favorablemente, se observa disminución de los valores de amonio, como se muestra en la *Figura 1*. Presenta respuesta motora y apertura ocular espontánea; se logra el destete de la ARM a los 9 días de vida. Se incorpora alimentación por vía oral a los 14 días de vida con leche materna y aporte progresivo de proteínas.

A los 33 días de vida, se reciben los determinantes bioquímicos que apoyan el diagnóstico de aciduria argininosuccínica.

- Aminoácidos plasmáticos: citrulina $900 \mu\text{mol/dl}$ (VR: $2\text{-}30 \mu\text{mol/dl}$), arginina $23 \mu\text{mol/dl}$ (VR: $2\text{-}50 \mu\text{mol/dl}$) con suplementación,

FIGURA 1. Evolución clínica de la paciente



ARM: asistencia respiratoria mecánica.

glutamina 146,2 umol/dl (VR: 33,3-85 umol/dl) y ornitina 12,3 umol/dl (VR: 2-13,6 umol/dl). Presencia de bajos niveles de ácido argininosuccínico.

- Ácidos orgánicos: se detectan ácido orótico, uracilo y cetonas. Las acilcarnitinas en papel de filtro estaban dentro de los límites normales.

En la *Tabla 1* se observan las alteraciones bioquímicas en el ciclo de la urea.

La niña recibe el alta hospitalaria a los 41 días de vida, con valor de amonio de 46 umol/l. Continúa tratamiento ambulatorio con fórmula láctea y especial de aminoácidos esenciales enriquecida con polimerosa y triglicéridos de cadena media (aporte calórico de 130 cal/kg/día), benzoato de sodio, l-arginina y l-carnitina. Actualmente presenta bajo peso (puntaje Z: -2), baja talla (puntaje Z: -3,6) y microcefalia (puntaje Z: -2,08). No ha tenido descompensaciones desde el diagnóstico. Inició alimentación complementaria oportuna. La dieta excluye de forma permanente alimentos de origen animal y legumbres, y se limita la ingesta de otros alimentos con alto contenido proteico, como los cereales. Recibe el aporte calórico proteico (naturales y de aminoácidos esenciales) acorde a las recomendaciones de las guías internacionales para edad y sexo.

DISCUSIÓN

La aciduria argininosuccínica (ASA) es el tercer defecto más común del ciclo de la urea,⁴

causada por la deficiencia de argininosuccinato liasa (ASL).^{9,10} Tiene una prevalencia de 1 en 70 000 RN vivos.^{5,9,10}

Las manifestaciones clínicas pueden presentarse de manera temprana o tardía dependiendo más de la actividad enzimática residual que del bloqueo en cierta enzima del ciclo.

Las manifestaciones tempranas aparecen en las primeras horas posteriores al nacimiento. El defecto enzimático suele ser grave. Presenta sintomatología por neurotoxicidad del amonio con alta morbilidad: rechazo del alimento, vómitos, letargia progresiva, encefalopatía, hipotonía y polipnea⁴ que conlleva una alcalosis respiratoria (característica de la encefalopatía hiperamonémica) con deterioro neurológico que requiere ARM.¹ Esta presentación suele confundirse con sepsis y hemorragia intraventricular,² por lo que requiere de un diagnóstico rápido y un tratamiento oportuno para reducir los niveles de amonio.

Las manifestaciones clínicas tardías aparecen con diferentes grados de gravedad.¹ Suelen ser leves y pueden ocurrir a cualquier edad, con episodios desencadenados por estrés catabólico (infecciones, cirugía, etc.) o con síntomas más insidiosos, como retraso de crecimiento, enfermedad hepática crónica, trastornos del comportamiento o deterioro cognitivo,^{5,9} hipertensión y tricorrexia nodosa.^{10,11}

La mayor incidencia de estas complicaciones es exclusiva de la ASA y no parecen estar relacionadas con la gravedad o duración de los

Tabla 1. Alteraciones bioquímicas en el ciclo de la urea

Enzima deficiente	Aminoácidos	Ácido orótico
Carbamilfosfato sintetasa	↑ glutamina ↑ alanina ↓ citrulina ↓ arginina	Normal
Ornitina transcarbamilasa	↑ glutamina ↑ alanina ↓ citrulina ↓ arginina	↑↑
Argininosuccínico sintetasa (citrulinemia)	↑↑ citrulina ↓ arginina	↑
Argininosuccínico liasa (aciduria argininosuccínica)	↑ citrulina ↑ ácido argininosuccínico ↓ arginina	↑
Argininasas	↑↑ arginina	↑
N-acetilglutamato sintetasa	↑ glutamina ↑ alanina	Normal

episodios de hiperamonemia.¹⁰ Se han informado casos de deterioro cognitivo de inicio tardío o trastornos de aprendizaje aun en ausencia de hiperamonemia¹⁰ e incluso con tratamiento adecuado.¹²

La aparición tardía de síntomas, asociada con una actividad enzimática parcial, a menudo puede retrasar el reconocimiento de esta patología y presentar, en algunos casos, una evolución clínica menos grave.¹³ En estos casos, el diagnóstico se realiza durante los momentos de estrés metabólico, como una enfermedad aguda o crónica significativa.¹⁴

Debido a la heterogeneidad del cuadro clínico, es importante considerar la posibilidad de una enfermedad metabólica ante un neonato que no evoluciona según lo esperado.³ Por tal motivo, y según lo relatado en el caso, creemos conveniente incluir la determinación de amonio plasmático en el tamizaje de sepsis³ y también en aquellos pacientes que presentan encefalopatía de etiología desconocida,¹⁴ ya que el no actuar tempranamente puede llevar a graves secuelas neurológicas⁵ y a la muerte.

La confirmación de una sospecha clínica de ASA se logra mediante análisis de aminoácidos plasmáticos que revelan niveles elevados de citrulina, ácido orótico y el aumento de ácido argininosuccínico en plasma y/u orina. El estudio genético molecular de ASL es importante para el asesoramiento genético y la planificación familiar, además del diagnóstico retrospectivo de los hermanos fallecidos.^{4,14}

El tratamiento depende del nivel de amonio y el estado general del paciente, así como también de la edad y la alteración específica del ciclo de la urea. Consiste en disminuir la producción de nitrógeno con restricción alimenticia de proteínas, permitiendo el mínimo indispensable para un buen desarrollo, sumado al aporte de calorías necesarias para evitar catabolismo endógeno.³ También se usan quelantes del amonio, como el benzoato de sodio y el fenilbutirato de sodio, que evitan el ciclo de la urea mediante la producción de metabolitos conjugados que luego son excretados por orina. Según el tipo de bloqueo enzimático, es necesario aportar arginina, citrulina y carnitina.^{1,3,10} Se debe iniciar hemodiálisis con niveles de amonio mayores a 500 $\mu\text{mol/L}$.

Para lograr adherencia al tratamiento y un buen control metabólico, es importante informar y educar a los padres sobre el diagnóstico y el manejo de la patología,³ teniendo en cuenta

su atención por un equipo multidisciplinario (pediatra, genetista, nutricionista, trabajo social, etc.).

A modo de conclusión, la experiencia nos muestra la importancia de no precipitarnos a concluir un diagnóstico sin antes haber comprendido la particularidad del caso y sus antecedentes. Se debe plantear la duda diagnóstica, cuando el cuadro clínico es incierto y el diagnóstico preliminar y no concluyente. También nos señala la importancia de la comunicación estrecha con centros de referencia y de los medios para el abordaje de estos pacientes desde el algoritmo de diagnóstico y del tratamiento.

Por otro lado, debido a la mejoría de la supervivencia de los pacientes durante los primeros años de vida luego de instaurado el tratamiento, nos parece importante plantear la detección de ASA en la pesquisa neonatal,⁴ ya que su diagnóstico oportuno y el tratamiento temprano podrían evitar secuelas y mejorar la evolución cognitiva de estos pacientes. ■

Agradecimientos

Los autores agradecen al Servicio de Neonatología, Hospital Teodoro J. Schestakow, San Rafael, Mendoza, Argentina.

REFERENCIAS

- Carretero Colomer M. Trastornos del ciclo de la urea: vías metabólicas alternativas. *Offarm Farmacia y Sociedad*. 2004; 23(9):136-8.
- Flores JT. Aspectos integrales de los defectos del ciclo de la urea. *Rev Méd Costa Rica Centroam*. 2012; 69(603):379-86.
- Gómez López L, Ruíz Pons M, Sánchez Valverde Visus F, Dalmau Serra J, et al. Manejo de las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos. En: SEGHNPAEP. Protocolos diagnósticos-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Madrid: Ergon; 2010. Págs.365-70.
- Silvera-Ruiz SM, Arranz JA, Häberle J, Angaroni CJ, et al. Urea cycle disorders in Argentine patients: clinical presentation, biochemical and genetic findings. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14(1):203.
- Seminara J, Tuchman M, Krivitzy L, Krischer J, et al. Establishing a consortium for the study of rare diseases: the urea cycle disorders consortium. *Mol Genet Metab*. 2010; 100(Suppl 1):S97-105.
- Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, et al. The metabolic & molecular bases of inherited disease. 8a ed. New York: McGraw-Hill; 2001. Págs.1909-63.
- Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2013; 110(1-2):179-80.
- Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genetic Metab*. 2014; 113(1-2):127-30.
- Nagamani SC, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase

- deficiency. *Genet Med.* 2012; 14(5):501-7.
10. Erez A, Nagamani SC, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency-Argininosuccinic aciduria and more. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011; 157C(1):45-53.
 11. Kim D, Ko JM, Kim YM, Seo GH, et al. Low prevalence of argininosuccinate lyase deficiency among inherited urea cycle disorders in Korea. *J Hum Genet.* 2018; 63(8):911-7.
 12. Billmeier G Jr, Molinary S, Wilroy R Jr, Duenas D, et al. Argininosuccinic Aciduria: Investigation of an affected family. *J Pediatr.* 1974; 84(1):85-9.
 13. Kleijer W, Garritsen V, Linnebank M, Mooyer P, et al. Clinical, enzymatic, and molecular genetic characterization of a biochemical variant type of Argininosuccinic Aciduria: prenatal and postnatal diagnosis in five unrelated families. *J Inherit Metab Dis.* 2002; 25(5):399-410.
 14. Smith W, Kishnani PS, Lee B, Singh RH, et al. Urea Cycle Disorders: Clinical presentation outside the newborn period. *Crit Care Clin.* 2005; 21(4 Suppl):S9-17.