

F. J. Chicano Marín, E. Martínez Villalta,
M. I. Guillén Ríos, C. Lorca Cano,
A. Fernández Sánchez

An Esp Pediatr 1997;47:186-187.

Déficit de argininosuccínico liasa. Caso clínico

Introducción

Los errores congénitos del ciclo de la urea constituyen una causa importante de hiperamoniemia, con una incidencia de 1:30.000 recién nacidos⁽¹⁾, que puede conducir a la muerte si el diagnóstico y tratamiento se demoran.

El déficit de argininosuccínico liasa (AL), cuarto paso en el ciclo de la urea, es el segundo defecto enzimático más frecuente de este ciclo metabólico tras el déficit de ornitín transcarbamilasa^(2,3). Habitualmente se describen dos grupos en base a la edad de presentación y al curso clínico: una forma de presentación neonatal con anorexia, vómitos, letargia, convulsiones, coma y muerte y una forma subaguda o tardía, cuyo rasgo principal es el retraso mental⁽²⁾.

Presentamos un caso de deficiencia de AL de debut en el período neonatal precoz, que ha presentado buena evolución.

Caso clínico

Recién nacido, varón, 2º hijo de unos padres sanos, sin antecedentes familiares de interés. Embarazo normal, parto a término, normal, peso al nacer: 3.180 g. Ingresa con 72 horas de vida, procedente de su domicilio por convulsiones, coma y shock secundario a una deshidratación severa. La clínica comienza el día anterior con rechazo del alimento, vómitos y letargia progresiva desembocando en el cuadro que motivó el ingreso. En la exploración física inicial presenta un estado crítico, sensación de riesgo vital inminente, deshidratación con mala perfusión periférica, taquicardia y taquipnea con respiración superficial. Neurológicamente en coma con ausencia de motilidad espontánea y respuesta a estímulos dolorosos, pupilas en posición media, arreactivas, hipotonía generalizada y mioclonías. Resto de exploración normal.

La analítica inicial dirigida a descartar patología infecciosa y metabólica, muestra cifras elevadas de amonio en sangre (>400 µg/dl) (Ammonia Checker II. Menarini diagnostic), junto con acidosis metabólica e hipernatremia. El resto de exploraciones complementarias, incluida ecografía cerebral, son normales, si bien presenta una cifra de BUN llamativamente baja, dado el es-

tado de deshidratación. No se pudo realizar EEG al ingreso.

Se conecta a ventilación mecánica. Tras reexpansión de volumen y corrección hidroelectrolítica, desaparece la acidosis, y con el diagnóstico inicial de hiperamoniemia, se recogen muestras de sangre y orina para estudio metabólico. Se realiza exanguinotransfusión, sin que se reduzcan los niveles de amonio, por lo que se inicia diálisis peritoneal y alimentación parenteral con restricción proteica (1,0 g/kg/día).

El aminograma realizado en el Instituto de Bioquímica Clínica de Espinardo, muestra niveles moderadamente elevados de citrulina en plasma, 4,5 mg% (normal: 0,1-0,8); glutamina, 47 mg% (normal: 5,4-10,4); alanina, 20 mg% (normal: 1,1-6,3) y muy elevados de ácido argininosuccínico y sus anhídridos en plasma, 155,6 mg% y orina, >1.000 mg% (normalmente ausentes), por lo que ante la sospecha de déficit de AL, se envía una muestra de sangre al Instituto de Bioquímica y Genética Clínica de Barcelona para determinar la actividad eritrocitaria de dicho enzima y se comienza tratamiento con arginina (700 mg/kg/día) y benzoato sódico (250 mg/kg/día).

EL diagnóstico de aciduria argininosuccínica, se confirma por la deficiente actividad de AL en los eritrocitos del paciente, 0,6 µmoles/hora g hemoglobina (normal: 11,3 ± 2,7).

A los cuatro días del ingreso el paciente recobra el estado de conciencia, coincidiendo con una disminución significativa de las cifras de amonio sanguíneo. A los siete días del ingreso se logra extubar. Un día después se suspende la diálisis peritoneal y se inicia alimentación enteral a débito continuo con una dieta baja en proteínas, suplementando las calorías con producto 80056 (Mead Johnson).

Desde el punto de vista neurológico el paciente muestra buena evolución, siendo los EEG de control normales, presentando en el momento actual tan sólo un retraso psicomotor leve. Continúa en tratamiento con arginina, benzoato sódico y restricción proteica con buen control de sus cifras de amonio, si bien no se ha conseguido un desarrollo ponderoestatural satisfactorio.

Discusión

El diagnóstico diferencial de las hiperamoniemias en el período neonatal incluye las hepatopatías neonatales severas, la hiperamoniemia transitoria del recién nacido, los trastornos del ciclo de la urea y algunas acidemias orgánicas⁽⁴⁾. La clínica y la alteración de los exámenes complementarios, hipoglucemia, al-

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca". El Palmar (Murcia).
Correspondencia: Eduardo Martínez Villalta. Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca".
30120 El Palmar (Murcia).
Recibido: Agosto 1996
Aceptado: Marzo 1997

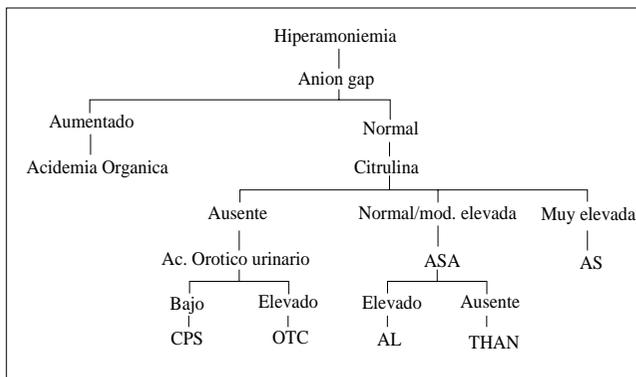


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico diferencial de hiperamoniemias. ASA: ácido argininosuccínico; AS: argininosuccínico sintetasa; CPS: carbamilsfato sintetasa; OTC: ornitín transcarbamilasa; AL: argininosuccínico liasa; THAN: hiperamoniemia transitoria del recién nacido.

teración de la coagulación y una marcada hiperaminoacidemia generalizada, nos deben hacer sospechar una hepatopatía neonatal severa⁽⁴⁾. La presencia de una acidosis metabólica (Fig. 1) sugiere la posibilidad de una acidemia orgánica, aunque siempre valorando la situación clínica del enfermo, pues ésta puede ser secundaria a otras causas, como en nuestro caso, donde existía un estado de deshidratación debido a la disminución de la ingesta y a los vómitos. El diagnóstico de la hiperamoniemia transitoria del recién nacido puede establecerse, con reservas, de acuerdo a los hallazgos clínicos^(5,6), si bien para su confirmación es preciso descartar un trastorno del ciclo de la urea mediante el análisis de aminoácidos plasmáticos y al estudio enzimático, junto con un seguimiento a largo plazo⁽⁷⁾.

Un dato que puede orientar hacia un error congénito del ciclo de la urea es la presencia de unas cifras bajas de BUN, que aun no siendo un hallazgo específico, no es frecuente encontrarlo en otras situaciones⁽⁷⁾.

Ante la sospecha de un trastorno del ciclo de la urea, los antecedentes familiares en combinación con el estudio metabólico en sangre y orina nos permiten establecer el diagnóstico del déficit enzimático específico, siendo habitualmente innecesaria, desde el punto de vista clínico, la realización de estudio enzimático en tejidos⁽⁸⁾. Una elevación de la citrulina en plasma nos orienta hacia un déficit de aquellos enzimas en los que ésta es su sustrato (Fig 1), argininosuccínico sintetasa y AL. La presencia de ácido argininosuccínico, habitualmente ausente, en plasma y orina, confirman el diagnóstico de aciduria argininosuccínica.

En cuanto al tratamiento, la existencia de coma hiperamoniémico supone una situación de urgencia que requiere realizar todos los esfuerzos necesarios para reducir los ni-

veles de amonio lo más rápidamente posible, antes de que el daño cerebral sea irreversible. Esto se puede conseguir mediante exanguinotransfusión, diálisis peritoneal o, si es posible, hemodiálisis. En nuestro caso la diálisis peritoneal resultó más eficaz que la exanguinotransfusión.

Este tratamiento debe ir asociado a un aporte calórico suficiente, para evitar el catabolismo endógeno, junto con una restricción proteica y una hidratación adecuada.

Una vez conocido el déficit enzimático concreto podemos emplear sustancias que estimulen vías alternativas para la excreción del nitrógeno de desecho, éstas son, arginina, benzoato sódico y ácido fenilacético. En el caso de un déficit de AL se administra un suplemento de arginina, que aumenta la excreción de nitrógeno en forma de citrulina y ácido argininosuccínico. Además, se puede administrar benzoato sódico, que estimula la eliminación de ácido hipúrico por la vía de la glicina, sin que se haya encontrado efecto tóxico alguno a dosis terapéuticas (250-500 mg/kg)⁽⁹⁾.

Aun queda, sin embargo, por precisar qué grado de restricción proteica precisan los pacientes en los cuales se emplean estas vías alternativas de excreción de nitrógeno.

Bibliografía

- Koch R: Introduction to Urea Cycle Symposium. *Pediatrics*, 1981; **68**:271-272.
- Widhalm K, Koch S, Scheibenreiter S, Knoll E, Colombo JP, 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*, 1992; **87**:1182-1184.
- Snodgrass PJ: Biochemical Aspects of Urea Cycle Disorders. *Pediatrics*, 1981; **68**:273-283.
- Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D: The metabolic basis of inherited disease, 6th. ed. Mc Graw-Hill, 1989; pag 629-663.
- Wenner W, Hamosh A: Argininosuccinase deficiency in a premature infant. *J Inher Metab Dis*, 1992; **15**:285-286.
- Hudak M, Jones M, Brusilow S: Differentiation of transient hyperammonemia of the newborn and urea cycle enzyme defects by clinical presentation. *J Pediatr*, 1985; **107**:712-719.
- Snyderman SE: Clinical Aspects of Disorders of the Urea Cycle. *Pediatrics*, 1981; **68**:284-289.
- Batshaw ML, Thomas GH, Brusilow SW: New Approaches to the Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Urea Synthesis. *Pediatrics*, 1981; **68**:290-295.
- Batshaw ML, Brusilow S, Waber L, Blom W, Brubakk AM, Burton BK, Cann HM, Kerr D, Mamunes P, Matalon R, Myerberg D, Schafer I: Treatment of inborn errors of urea synthesis. *N Engl J Med*, 1982; **306**:1387-1392.