

Síndrome de hiperamonemia congénita

Dres. Marta Colombo C.*, John Wilson S.**, Fernando Novoa S.***

Síndrome de hiperamonemia congénita es un nombre genérico, que engloba una serie de errores congénitos del metabolismo que presentan como característica común concentraciones de amonio elevados en sangre y un cuadro clínico similar. Fue descrito por primera vez en 1962 por Russel y colaboradores.¹

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación por amonio son predominantemente neurológicas: irritabilidad, desorientación, hipotonía alternando con hipertonia, ataxia, convulsiones, vómitos, coma y muerte.

El amonio, siendo tóxico para el sistema nervioso, se mantiene en niveles hemáticos muy estables gracias al equilibrio existente entre su absorción exógena más su producción endógena,² menos su utilización o eliminación (Fig. 1).

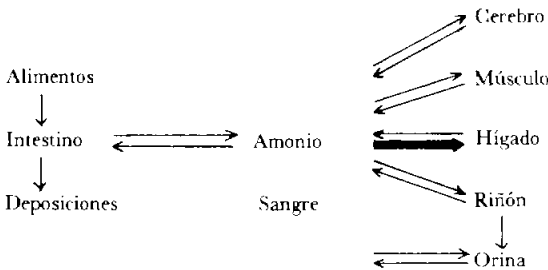


Figura 1

Gran parte del amonio, tanto el ingerido como el metabolizado por el organismo se fija como urea, es por esto que cualquier bloqueo metabólico del ciclo de la urea produce hiperamonemia y a modo de compensación, las otras vías de metabolización adquieren mayor importancia (cerebro-riñón)

Los errores congénitos del metabolismo capaces de producir un síndrome de hiperamonemia se podrían clasificar de la siguiente manera:²

1. ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DEL CICLO DE LA UREA

En el ciclo de la urea o ciclo de Krebs Henseleit, se pueden producir 6 enfermedades metabólicas distintas según el sitio del bloqueo, pero todas ellas con hiperamonemia y sintomatología clínica similar. (Figura,2).

2. ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DE LA LISINA

1. Hiperlisinemia.
2. Hiperlisinuria.
3. Intolerancia familiar a la proteína: aminoaciduria dibásica.

3. ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA

1. Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.
2. Hipervalinemia.
3. Acidemia isovalérica.
4. Acidemia propiónica.
5. Acidemia metil malónica. (2)

*Departamento Nutrición y Tecnología de los Alimentos U. de Chile, Sede Sur.

**Servicio de Pediatría, Hospital Arriarán y Departamento Materno-Infantil, U. de Chile, Sede Sur. Trabajo de incorporación a Soc. Chilena de Pediatría.

***Servicio de Neuropsiquiatría, Hospital Arriarán y Departamento Materno-Infantil, U. de Chile, Sede Sur.

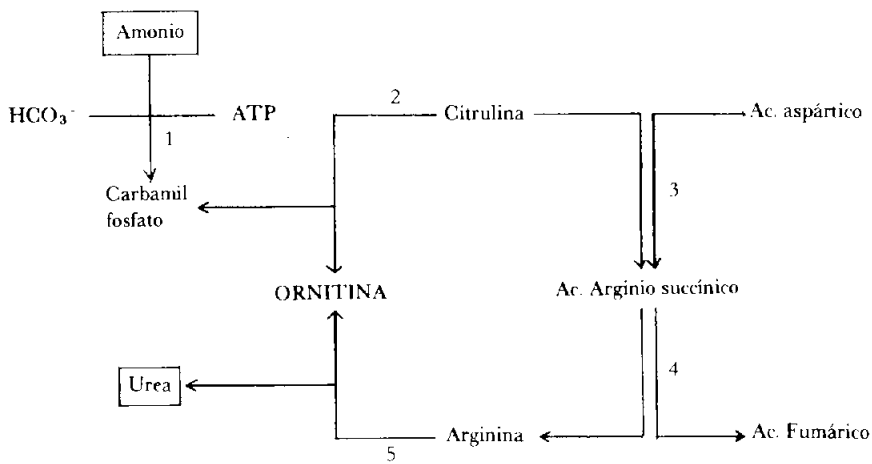


Figura 2

ENZIMA	BLOQUEO	ERROR CONG. METABOL.
1. Carbamil fosfato sintetasa		Deficiencia de carbamil fosfato sintetasa. (8)
2. Ornitina transcarbamilasa		Deficiencia de ornitina transcarbamilasa. (3, 9, 19)
3. Arginino succínico sintetasa		Citrulinemia. (7, 11)
4. Arginino succinonasa		Aciduria arginino succínica. (17)
5. Arginasa		Argininemia. (6)
6. ?		Hiperornitinemia.

Las manifestaciones clínicas de la hiperamonemia son secundarias a la toxicidad del amonio, y su gravedad depende de la intensidad de la alteración bioquímica. Puede ser letal en el recién nacido, producir graves síntomas en los lactantes o producir síntomas crónicos, remitentes en niños mayores y adultos.

En el período de recién nacido, coincidiendo con la ingestión de proteínas, el niño comienza a rechazar la alimentación, presenta vómitos, respiración irregular, crisis convulsivas, coma y muerte, en horas o días. Por la inespecificidad y la rapidez de la evolución clínica pueden confundirse con diversas patologías neonatales, de ahí que es importante el antecedente de muertes neonatales en la historia familiar.

En el período de lactante y niños mayores, lo característico del cuadro clínico es su curso remitente. Puede comenzar con dificultad en la alimentación, vómitos, irritabilidad, crisis de gritos, ataxia, hipertonia alternando con hipotonía y compromiso de conciencia de grado variable.

A causa de esta sintomatología se suspende naturalmente la ingestión de proteínas, con lo que el cuadro cede. Puede desencadenarse

por un régimen hiperproteico, constipación, infecciones, etc. La gravedad de los síntomas no está en relación a un daño cerebral definitivo, ya que algunos se recuperan totalmente después de la crisis y otros quedan con un daño irrecuperable.

En los adultos, asociados a un régimen hiperproteico, pueden aparecer síntomas gastrointestinales, cefalea, trastornos neuropsiquiátricos. En otros, sólo se manifiesta como una aversión natural a las proteínas.

El diagnóstico de hiperamonemia se confirma con el estudio de niveles de amonio sanguíneo en ayunas y postprandiales, llegando eventualmente a efectuar sobrecarga de proteínas.

El diagnóstico sistemático incluye el estudio de aminoacidemia y aminoaciduria, y si es necesario el estudio enzimático en cultivo de leucocitos, o biopsia hepática.

En relación al tratamiento, en los casos moderados sólo basta un régimen con restricción de proteínas, dividiendo el consumo proteico en dosis más pequeñas y más frecuentes durante el día. Hay que tener presente la agravación de los síntomas en relación a enfermedades febriles y constipación.

Como tratamiento preventivo se administra lactulosa, disacárido que produce fermentación del contenido del colon, lo que da deposiciones blandas con alto contenido de iones amonio.

Las hiperamonemias más graves requieren de un tratamiento más intensivo, semejante al empleado en el coma hepático, llegando hasta el uso de peritoneodiálisis y ex sanguíneo transfusión.¹⁶

CASO CLINICO

P.B.T., paciente de 2 años 2 meses, hija de padres sanos, sin antecedentes de enfermedades familiares ni consanguinidad, sin pasado mórbido, cuya enfermedad se inicia a la edad de 1 año 4 meses, con un episodio de vómitos profusos que requirió de hidratación parenteral. Dos meses después presenta episodios de somnolencia de 2 a 3 días de duración que ceden espontáneamente y se repiten con una frecuencia de 1 a 2 por mes. En esta oportunidad se diagnostica picnolepsia, indicándose Tofranil por un período de 20 días, con lo que aparentemente se obtiene una respuesta favorable.

Posteriormente, por reaparecer la sintomatología, se plantean diferentes diagnósticos (Narcolepsia, secuela de encefalitis) indicándose diversos tratamientos sin obtener resultados.

Al año y nueve meses la paciente presenta periodos de sopor, acompañados de vómitos intensos, perdiendo en forma progresiva la capacidad para deambular, sólo lo hace con apoyo; habla poco. Se agrega luego crisis de dolor abdominal, siempre acompañados de vómitos.

A la edad de 2 años se hospitaliza practicándose diversos exámenes: Gamaencefalografía, Ecoencefalografía, Angiografía carotídea y Neumoencefalografía que resultan normales. El EEG revela sólo alteraciones difusas. Se da de alta con el diagnóstico de "Encefalitis difusa tóxica".

Ingresa al Servicio de Neurología del Hospital M. Arriarán a la edad de 2 años y 2 meses. Persiste siempre soporosa, desconectada del medio ambiente y con vómitos. Hipotonía e hiporreflexia marcada. Estado nutritivo algo deteriorado. Peso 10,900 grs. Talla 81 cm., cc 44 cm.

Se solicitan exámenes en los que destaca una amonemia de 5,78 gamas \times cc (normal hasta 1 gama \times cc).

Posteriormente cae en coma profundo del que sólo se recupera después de emplear L-DOPA (0,5 grs. c/8 hrs.), ya que con las medidas habituales del tratamiento de coma no hubo respuesta. Al recuperarse se toma nueva muestra de amonemia que da un resultado de 1,27 gama \times cc.

Otros exámenes practicados fueron:

Glutamina en L.C.R. 42 mg% (normal hasta 20 mg%)

Aminoaciduria: Glutamina ++ Ac. Glutámico +++

Aminoacidemia: Ac. Glutámico +++

EEG: lentitud, difusa, tendencia al bajo voltaje.

Resto de los exámenes, incluyendo pruebas de función hepática y uremia normales.

Estando la paciente en buenas condiciones, con un régimen de 1,5 gr., de proteína de alto valor biológico \times kg. de

peso, se le somete a una prueba de sobrecarga de proteínas (administrándole 2,5 gm., de proteína \times kg. en una dosis sobre su régimen habitual). 5 horas después se obtienen los siguientes resultados:

Amonemia 4,6 gamas \times cc.

Glutamina en L.C.R. 13 mg. %

Astrup revela alcalosis metabólica.

La paciente toleró bien la prueba, no hubo pérdida de conciencia, sólo vómitos intensos.

Actualmente, después de 6 meses de tratamiento, se mantiene con un régimen de 1,5 gm. de proteína \times kg. de peso, con lo que se ha obtenido una extraordinaria recuperación: habla, camina sola, se alimenta bien, está conectada con el medio, juega con otros niños y no ha vuelto a presentar episodios de vómitos ni compromiso de conciencia.

Los exámenes de control revelan:

Amonemia: 1,38 gamas \times cc. Aminoaciduria y Aminoacidemia normales

Uremia: 26,70 mg. %

N. Ureico: 12,48 mg. %

EEG. Trazado de sueño superficial con actividad beta de bajo voltaje. Depresión de voltaje parieto-occipital izquierdo en derivación monopolar y bipolar larga.

COMENTARIO

A pesar que este síndrome es poco frecuente, es de gran importancia tenerlo presente ya que su diagnóstico permite, con un tratamiento relativamente sencillo, no sólo la sobrevida de los pacientes, sino que también darles la oportunidad de tener un desarrollo psicomotor normal.

La sintomatología de nuestra paciente, su evolución, exámenes de laboratorio y respuesta al régimen es semejante en todo a los pocos casos descritos en la literatura.^{9-14 15-19}

Se confirmó el diagnóstico con la respuesta tanto clínica como bioquímica frente a la sobrecarga de proteínas.

En relación al tipo de error congénito del metabolismo, nos inclinamos a pensar que se trata de una deficiencia parcial de ornitina transcarbamilasa, principalmente por el cuadro clínico y la aminoaciduria y aminoacidemia que sólo demuestran niveles alto de glutamina y ácido glutámico.¹⁹

La confirmación definitiva sólo se puede hacer mediante la determinación enzimática en parénquima hepático, procedimiento que requiere de una laparotomía, por la cantidad de tejido necesario. No se efectuó en nuestro caso por existir comunicaciones en la literatura de fallecimientos en relación a la intervención quirúrgica.

RESUMEN

En relación a un caso típico de hiperamonemia congénita se analiza el cuadro clínico, bioquímica y tratamiento. Se enfatiza la importancia de tener presente estas afecciones por las implicancias pronósticas que tiene su diagnóstico tardío.

SUMMARY

The clinical picture, biochemistry and treatment of congenital hiperammonemia is analyzed in relation to the description of a typical case. Emphasis is given to the importance of a prompt diagnosis.

REFERENCIAS

- ¹ Russel A. y col. *The Lancet* N° 7258, pág. 699, 1962.
- ² Hsia Y. Edward. *Gastroenterology* 67:347, 1974.
- ³ Hopkins Ian y col. *Arch. Dis Child.* 44:143, 1969.

- ⁴ Freeman I. y col. *J. Pediat.* 65:1039, 1964.
- ⁵ Shik Vuran E. y col. *Am. J. Dis. Child* 117:83, 1969.
- ⁶ Terheggen H6 y col. *Lancet* Oct. 4:748, 1969.
- ⁷ Mc. Murray W.C. y col. *Lancet* Enero 20:138, 1962.
- ⁸ Odievre M. y col. *Arch. Franc. Pediat.* 39:5, 1973.
- ⁹ Sanduhay J.M. y col. *Arch. Franc. Pediat.* 30:15, 1973.
- ¹⁰ Rudman D. y col. *Am. J. Clin. Nutr.* 26:916, 1973.
- ¹¹ Vidailhet M. y col. *Arch. Franc. Pediat.* 28:521, 1971.
- ¹² Palmer T. y col. *Arch. Dis. Child.* 49:443, 1974.
- ¹³ Berenberg W. y col. *Develop Med. Child. Neurol.* 13: 355, 1971.
- ¹⁴ Levin B. y col. *Arch. Dis. Child.* 44:162, 1969.
- ¹⁵ Levin y col. *Arch. Dis. Child.* 44:152, 1969.
- ¹⁶ Herrm J.T. 44:149, 1969.
- ¹⁷ Billmeir G.J. y col. *J. Pediat.* 84:85, 1974.
- ¹⁸ Heird W.C. y col. *J. Pediat.* 81:162, 1972.
- ¹⁹ Cambel AGM. *New Engl. J. Med.* 288:1, 1973.
- ²⁰ Shorte E. y col. *New Angl. J. Med.* 288:7, 1973.
- ²¹ Gelehrter T.D. y col. *New Engl. I. Med.* 290:430, 1974.

Trabajo entregado para su publicación en 1976.