

Citrulinemia

Erna Raimann B.¹; Verónica Cornejo E.²; Dora Mellibosky D.¹;
María Eugenia López B.¹; Ximena Godoy P.³; Marta Colombo C.¹

Citrulinemia

Clinical, laboratory and follow up features of three patients with citrulinemia that was identified at ages three months, seven days and seven months are described. All these patients had abnormal blood ammonia (> 200 µg/dl) and their serum citruline concentrations were 353, 1 759, 289 nm/ml respectively. Nutritional treatment included a low protein, high calories diet with L-carnitine (100 mg x kg x day), L-arginine (70 to 120 mg x kg x day), together with mineral and vitamin supplements. Earlier clinical symptoms are related to more severe argininosuccinate synthetase deficiency and to worse biochemical abnormalities and clinical course. Only one of our patients had the acute neonatal form of the disease and he was also the one that had the highest blood and urine citruline levels.

(Key words: citrulinemia, argininosuccinate synthetase, coma, urea.)

Las alteraciones metabólicas del ciclo de la urea ocurren en 1:30 000 nacidos vivos y son la causa más frecuente de hiperamonemia congénita. Entre ellas se encuentra la citrulinemia. Esta afección, descrita por primera vez en 1962 en un lactante con retardo en el desarrollo psicomotor¹, es causada por déficit o ausencia de la enzima argininosuccinico sintetasa (ASS), que convierte citrulina y ácido aspártico en ácido argininosuccinico. Como consecuencia de la falla enzimática se acumula citrulina en la sangre y la orina² y no se sintetiza el aminoácido arginina, que así, sin ser esencial, adquiere condición de tal y obliga a emplearlo en el manejo nutricional del trastorno³ (figura 1). Clínicamente la enfermedad se clasifica en cuatro formas: neonatal aguda, subaguda intermitente, leve y atípica⁴. La citrulinemia neonatal se presenta al cabo de 12 a 48 horas libres de síntomas, y se expresa como rechazo de la alimentación; vómitos; deterioro progresivo de conciencia que puede llegar hasta el coma; convulsiones; dificultad respiratoria;

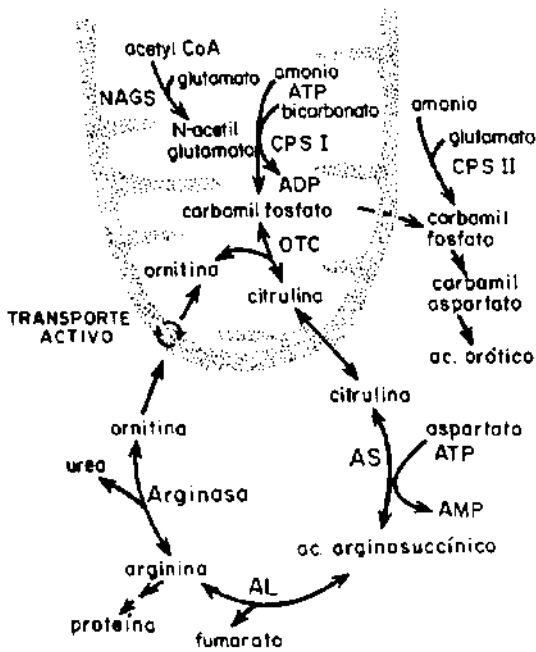
hemorragia intracraneana y suele complicarse de sepsis. Las concentraciones sanguíneas de amonio están aumentadas (> 200 µg%), se detecta citrulina en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo y no se encuentra ácido argininosuccinico en orina⁵. Si los pacientes con citrulinemia neonatal no reciben tratamiento precozmente, pueden morir o sufrir graves secuelas neurológicas. Las otras formas de citrulinemia se manifiestan en caso de infecciones o aportes elevados de proteínas y se caracterizan por cursar con períodos de hiperemesis, que a largo plazo causan deterioro físico progresivo y, dependiendo de la forma, daño intelectual⁶.

El propósito de este trabajo es estimular el conocimiento y el diagnóstico oportuno de este trastorno a través de la descripción de tres casos de citrulinemia identificada en nuestra unidad entre los años 1984 y 1992.

Pacientes y métodos

Para identificar la citrulinemia se utilizó cromatografía unidimensional de aminoácidos en papel, con tinción de Ehrlich⁷, confirmándola por medición cuantitativa con analizador de aminoácidos⁸. Las concentraciones de amonio en la sangre se determinaron con un método reflectométrico⁸. Las evaluaciones psicométricas fueron realizadas empleando la escala de desarrollo infantil de Bayley¹⁰.

1. Unidad de Genética y Enfermedades Metabólicas, INTA, Universidad de Chile.
2. Nutricionista, Magister en Nutrición Humana. Unidad de Genética y Enfermedades Metabólicas, INTA, Universidad de Chile.
3. Psicóloga. Unidad de Genética y Enfermedades Metabólicas, INTA, Universidad de Chile.



- CPS I : Carbamil fosfato sintetasa I
 CPS II : Carbamil fosfato sintetasa II
 OTC : Ornitina transcarbamilasa
 AL : Arginosuccínico liasa
 AS : Arginosuccínico sintetasa

Figura: Ciclo de la urea.

1. Varón, segundo hijo de padres jóvenes, sanos, no consanguíneos. Nacido al término, peso 3 700 g, talla 51 cm al nacer. Período neonatal normal. A la edad de tres meses la madre lo llevó a consulta por retraso en el desarrollo psicomotor. En el examen neurológico estaba somnoliento, con hipotonía generalizada e hiperreflexiva. La cromatografía de aminoácidos demostró aumento de la citrulina en la orina; la concentración de amoníaco en la sangre era de 200 µg/dl (valor normal 60 - 100 µg/dl) y la de citrulina en el suero 353 nm/ml (valor normal < 50 nm/ml). Fue tratado con dieta hipoproteica (1,2 g x kg x día), hipercalórica (150 cal x kg x día), suplementos de arginina (100 mg x kg x día), zinc (10 mg x día) y hierro (20 mg x día), registrándose mejoría en el estado de alerta y evolución favorable en su desarrollo psicomotor. La amonemia se mantuvo entre 100 y 200 µg/dl. A los 13 meses de edad sufrió coma hiperamonémico secundario a infección urinaria, como consecuencia del cual se le produjo grave deterioro neurológico y mental con manifestaciones de decorticación cerebral, tetraplejía espástica, atrofia óptica bilateral. El aporte de proteínas se redujo a 1,0 g x kg x día, manteniéndose las calorías, pero, en la cromatografía de aminoácidos de la orina, la citrulina continuó elevada. Su situación se mantuvo sin variaciones, sin mejoría neurológica, hasta la edad de tres años, a partir de la cual sufrió repetidas infecciones respiratorias y digestivas, se deterioró progresivamente su estado nutricional,

llegando a relaciones peso/edad y talla/edad bajo el percentil 5 (tablas de Centro Nacional de Estadísticas de Salud de EU de NA, NCHS), y otros signos de carencia nutricional, a pesar de haberse realizado una gastrostomía para suministrarle los aportes señalados. Falleció a los 7 años de edad por una infección intercurrente.

2. Niña, nacida de padres sanos no consanguíneos. Embarazo y parto normales, si bien la madre tuvo una crisis de hipertensión arterial durante este último. Nació a las 32 semanas de gestación, peso 2 500 g, apgar 6,6 al nacer y sufrió de dificultad respiratoria neonatal. Al quinto día de vida mostraba profunda hipotonía, taquipnea y períodos de apnea, cayendo en coma profundo a la edad de siete días. La cromatografía de aminoácidos en papel mostró aumento de citrulina en orina y de glutamina en el líquido cefalorraquídeo (80,5 mg/dl). Su amonemia era 800 µg/dl. Fue tratada con ventilación mecánica y recibió una exsanguineotransfusión. El tratamiento nutricional consistió en dieta hipoproteica (0,7 a 1,0 g x kg x día), hipercalórica (150 cal x kg x día), suplementos de arginina (120 mg x kg x día), zinc 5 mg x día, hierro y vitaminas. A los 12 días de vida sufrió convulsiones y manifestaciones de una sepsis de origen pulmonar. La citrulina en el suero, al mes de edad, era 1 759 nm/ml y en líquido cefalorraquídeo 1 492 nm/ml. A la edad de dos meses mostraba hipotonía muscular intensa, reflejos arcaicos persistentes y no controlaba la cabeza. En los meses siguientes la amonemia se mantuvo entre 100 y 200 µg/dl, pero sufrió frecuentemente vómitos, diarreas y lesiones de la piel, importante retraso del peso y la estatura, de modo que al año de edad pesaba 3 700 g y medía 54,5 cm (P/E y T/E < P5, NCHS).

No obstante aportes de 1,3 a 1,5 g x kg x día de proteínas y progresivos aumentos de los aportes de calorías hasta 210 cal/kg/día, persistieron los vómitos y mala tolerancia a la alimentación oral, falleciendo a la edad de 18 meses por una infección generalizada.

3. Varón adoptado, nacido de término, peso 2 700 g, talla 47 cm al nacer. Asintomático hasta los tres meses de edad. Detención en su desarrollo físico y psicomotor desde el cuarto mes de vida. A la edad de siete meses tuvo una infección respiratoria, coma y convulsiones, hepatomegalia, hipotonía muscular con reflejos osteotendíneos vivos, amonemia > 1 000 µg/dl y acidosis metabólica no compensada. La cromatografía de aminoácidos en orina y sangre mostró cantidades anormales de citrulina. Se trató con dieta hipoproteica (1,0 g x kg x día), hipercalórica (150 cal x kg x día), arginina (80 mg x kg x día), hierro (25 mg x día), zinc (10 mg x día), calcio (500 mg x día), L-carnitina (100 mg x kg x día) y vitaminas. A los 9 meses se confirmó el diagnóstico de citrulinemia pues la concentración de citrulina en el suero era 289 nm/ml y en orina de 626 nm/ml, sin ácido arginosuccínico en ésta. Actualmente tiene dos años de edad, continúa con la dieta descrita, su amonemia se mantiene entre 70 y 100 µg/dl, las relaciones P/E y T/E están en el percentil 5 (NCIS) y sus coeficientes de desarrollo mental y motor son menores que 50 (Bayley).

Comentario

Las alteraciones metabólicas del ciclo de la urea incluyen las deficiencias de las enzimas res-

ponsables de eliminar el amonio. La sintetasa argininosuccínica se ubica al comienzo de dicha vía metabólica (figura). Su escasez se caracteriza por aumento del amonio sanguíneo y la citrulina en sangre y orina. La severidad del trastorno clínico que produce es proporcional a la amonemia y más intensa cuando se manifiesta en el período neonatal¹⁰. Cuando los síntomas son tan precoces pueden también causar muerte¹¹. De los pacientes comentados sólo uno tuvo síntomas en los primeros días de vida.

Uno de los mecanismos postulados para explicar los efectos tóxicos del amonio en el cerebro es el aumento del transporte de triptófano a través de la barrera hematoencefálica, lo que produce alteraciones en los mecanismos serotoninérgicos, esto causa pérdida del apetito y catabolismo endógeno¹². El catabolismo aumenta si los pacientes sufren alguna infección intercurrente y pueden sufrir coma hiperamonémico, como sucedió en dos de estos casos.

El diagnóstico oportuno puede evitar estas secuelas, pero requiere pensar siempre en el trastorno y sospechar que puede estar presente, pues sus síntomas son inespecíficos y generalmente acompañan también a otras afecciones, por ejemplo infecciosas, más frecuentes. La identificación correcta del problema permitiría consejo genético adecuado a estas familias, previniendo las manifestaciones clínicas en otros hermanos¹³.

Las diferentes formas de citrulinemia se correlacionan con el grado de actividad residual de la arginino succínica sintetasa. La aparición de síntomas en el período neonatal se debe a ausencia de actividad enzimática. En cambio, la forma subaguda intermitente, donde existe mayor actividad enzimática residual, se caracteriza por desarrollo gradual de anorexia y vómitos, si bien estos últimos pacientes también pueden presentar coma hiperamonémico ocasionado por el catabolismo proteico endógeno durante infecciones intercurrentes¹⁴. También se ha descrito una enfermedad leve, en que el aumento de la citrulina es un hallazgo en pacientes con muy pocos síntomas, cuyo crecimiento y desarrollo son normales. Una forma atípica del defecto ha sido detectada en japoneses, con manifestaciones clínicas diferentes, caracterizadas por trastornos conductuales¹⁵.

El tratamiento de esta enfermedad se basa en la dieta hipoproteica, hipercalórica, con suplementos de L-arginina, hierro, zinc y calcio. Las proteínas de alto valor biológico son necesarias

para evitar que aumente el amonio en la sangre y asegurar un estado anabólico. En todo caso, la amonemia de estos pacientes se mantiene en al menos el doble de lo normal, porque siempre están sometidos a riesgo de coma y deben ser estrechamente vigilados¹⁶.

Resumen

Se describen los casos clínicos de tres pacientes con citrulinemia, que fue diagnosticada respectivamente a las edades de tres meses, siete días y siete meses. En todos la concentración sanguínea de amonio era anormalmente alta (> 200 µg%) y las de citrulina en suero fueron de 353, 1 759, 289 nm/ml respectivamente. El tratamiento consistió en una dieta hipoproteica e hipercalórica, con suplementos de L-carnitina (100 mg x kg x día), L-arginina (70 a 120 mg x kg x día) y vitaminas. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son más severas y precoces cuanto menor es la actividad residual de la arginino succínica sintetasa, cuya deficiencia es responsable del trastorno y que está prácticamente ausente en la forma neonatal.

(Palabras clave: citrulinemia, coma hiperamonémico, arginino succínico sintetasa, deficiencia.)

Referencias

1. *Mc Murray WC, Rathbun JC, Mokyandolin F, and Koegler S:* Citrullinuria. *Pediatrics* 1963; 32: 437.
2. *Shih Vivian:* Urea cycle disorders and other congenital hyperammonemic syndromes. En: Stanbury, Wyngaarde, Frederickson, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Metabolic Disease*. Mc Graw Hill Book Company, 1978; 362-386.
3. *Tenenbaum D, Petion AM, Desgres A, Nivelon-Chevallier A, Gambert P, Nivelon JL:* Treatment of citrullinemia. *Arch Fr Pediatr* 1987; 44: 855-61.
4. *Bachmann C:* Urea cycle disorders. Part IV. In: *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment* eds. Fernández J, Sauderbray JM, Tada K, Springer-Verlag-Berlin Heidelberg New York, 1990: 211-228.
5. *Batshaw ML, Brusilow SW:* Treatment of hyperammonemic coma caused by inborn errors of urea synthesis. *J Pediatr* 1980; 97: 893-900.
6. *Brenningstall G:* Neurologic syndromes in hyperammonemic disorders. *Pediatr Neurol* 1988; 2: 253-262.
7. *Howell R, Holtzmann N, Thomas G:* One dimension chromatographic procedure for aminoacids in serum. En: *Selected Screening Test for Genetic Metabolic Disease*. The John F. Kennedy for Habilitation of the

- Mentally and Physically Handicapped Child (ed) Baltimore, Maryland, 1976: 1-8.
8. Schuster R: Determination of free aminoacids by high performance liquid chromatography. *Anal Chem* 1980; 52: 617-620.
 9. *Kyoto Daichi Kagaku Co. Ltd.*: Ammonia checker. *Kyoto, Japón* 1986; 1-20.
 10. Bailey N: Bayley scales of infant development from birth to two years. New York. Psychological Corporation, 1969.
 11. Danks D, Tippett P, Zentner G: Severe neonatal citrullinemia. *Arch Dis Child* 1974; 49: 579-581.
 12. Batshaw M, Thomas G, Brusilow S: New approaches to the diagnosis and treatment of inborn or urea synthesis. *Pediatrics* 1981; 68: 290-297.
 13. Bachmann C: Pathogenic mechanisms of hyperammonemia. En: Bickel, Wachtel, eds. *Inherited Diseases of Amino Acid Metabolism*. Thieme-Verlag, New York 1985; 266-272.
 14. Tuchman M, Maner S, Holtknecht R, Summcor M, Vnecack-Jones C: Prospective versus clinical diagnosis and therapy of acute neonatal hyperammonemia in two sisters which carbamyl phosphate synthetase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1992; 15: 269-277.
 15. Snodgrass PJ: Biochemical aspects of urea cycle disorders. *Pediatrics* 1981; 68: 273-283.
 16. Wick H, Bachmann R, Baumgartner R, et al.: Variants of citrullinemia. *Arch Dis Child* 1973; 48: 636-641.
 17. Francis D: Dietary management of disorders of aminoacid metabolism organic acidemias and urea cycle defects. Chapter 10. En: *Diets for Sick Children*. 4th. edition. Eds. Francis D, Clayton B, Blackwell Scientific Publications, Boston, Palo Alto, Melbourne. 1987; 263-312.

Esta publicación está disponible en copias de microfilms de 16 y 35 mm y microfichas de 105 mm, las que pueden solicitarse a:

University Microfilms International
300 North Zeeb Road
Ann Arbor, Michigan 48106, USA.

This journal is also available in 16 mm microfilm, 35 mm microfilm and 105 mm microfilm copies through

*University Microfilms International,
300 North Zeeb Road,
Ann Arbor, Michigan 48106, USA.*