



# Trastornos de Ciclo de la Urea

Int USS Juan Carlos Lafaurie

Febrero-2019

---

# Caso clínico

- Nace RNT 38 sem en el que se apreció meconio por lo cual el niño se intuba y succiona. (Apgar 4-9). Por buena evolución se da de Alta a los dos días.
- Consulta en SU por hipotermia (36.1), rechazo alimentario, hipo actividad y disminución de la diuresis.
- EF : RN mal aspecto con secreciones mucosas viscosas y moro exagerado, se administra SF

# Laboratorio inicial

- Glóbulos blancos 22.000 / ul ;
- Hemoglobina 13.3 g / dL ; hematocrito 36.5%;
- Recuento de plaquetas, 565.103 / ml ;
- Neutrófilos 80%;
- Linfocitos 12%;
- Monocitos 5%;
- Sodio 154 mEq / L ; potasio 5.1 mEq / L ; cloruro 115 mEq / L ; bicarbonato 20 mEq / L
- Nitrógeno ureico en sangre 6 mg / dL ;
- creatinina 1.4 mg / dL
- glucosa 102 mg / dL .

- **Se interpreto como leucocitosis con predominio neutrofílico pero sin una proporción significativa de células inmaduras, además impresiono hipernatremia y acidosis metabólica**

- Muestras LCR:

Glóbulos blancos de 7.000 / mL,  
Eritrocitos en LCR 149106 / mL ,  
Glucosa 63 mg / dL ,  
Proteína 96mg / dL ;

- Orina: pH 6.0;

Esterasa leucocitaria negativa;  
Nitritos negativo;  
Bacterias +++,  
Leucocitos negativos.

- **Neo recomendó Amp/Genta e ingreso cuidados especiales, posteriormente presento apneas y fue trasladado a UCIN, se cambio genta por Cefotaxima (crea), y se añadió Oxacilina**



- Se volvieron a controlar exámenes con los siguientes resultados:

PH de la sangre 7.07

PCO<sub>2</sub> 71 mm Hg

Exceso de base - 9

**Amoníaco más de 1.400 mg / dL**

Hemoglobina 9.9 g / dL

hematocrito 29%;

tiempo de protrombina 22.4 segundos

tiempo parcial de tromboplastina 46.6

Nivel de fibrinógeno 131.2 mg / dL .

- **Se interpretaron como un trastorno metabólico con coagulopatía y acidosis respiratoria concomitante**

# Tratamiento

- Se administró al paciente 15 ml / kg de glóbulos rojos y 10 ml / kg de plasma fresco congelado y se consulto a genética.
- Se inicio **Fenil-acetato de sodio** por vía intravenosa e infusión de **benzoato de sodio** y **arginina**.
- Paciente continuó teniendo niveles de amoníaco superiores a 1.358 mg / dL (970 mmol / L) durante el resto de la mañana de ingreso.
- Se realizo diálisis
- Después de esto, el nivel de amonio bajo a 393 mg / dL continuó disminuyendo a 93 mg / dL en las siguientes 24 horas y se normalizó al día siguiente.

# Diagnostico

- En los aminoácidos en plasma y ácidos orgánicos en orina destacaba el **aumento de citrulina**, la **excreción de anhídridos de argininosuccinato** y el **ácido orótico en orina**
- Estos resultados sugieren una **deficiencia de argininosuccinate (ASA) liasa**.
- Se inició nutrición parenteral total con baja proteína y luego con una mezcla de fórmula restringida de aminoácidos y leche materna.

- Genéticas demostró que el neonato era heterocigoto para 2 variantes patógenas del gen ASL.
- Posteriormente fue dado de alta del hospital para continuar con arginina, benzoato de sodio y fenilbutirato de sodio. Finalmente, recibió un trasplante de hígado a los 8 meses de edad.

- La deficiencia de ASA liasa causa la **acumulación de citrulina**, el compuesto detectado en el screening neonatal para la identificación de la deficiencia de ASA liasa.





# El ciclo de la urea

- Permite la eliminación en forma de urea del amoniaco resultante de el metabolismo proteico.
- Además permite la formación del aminoácido arginina.
- El ciclo funciona a través de 6 enzimas:

**1 )N-acetilglutamato sintetasa (NAGS)**

**2) Carbamilfosfato sintetasa (CPS)**

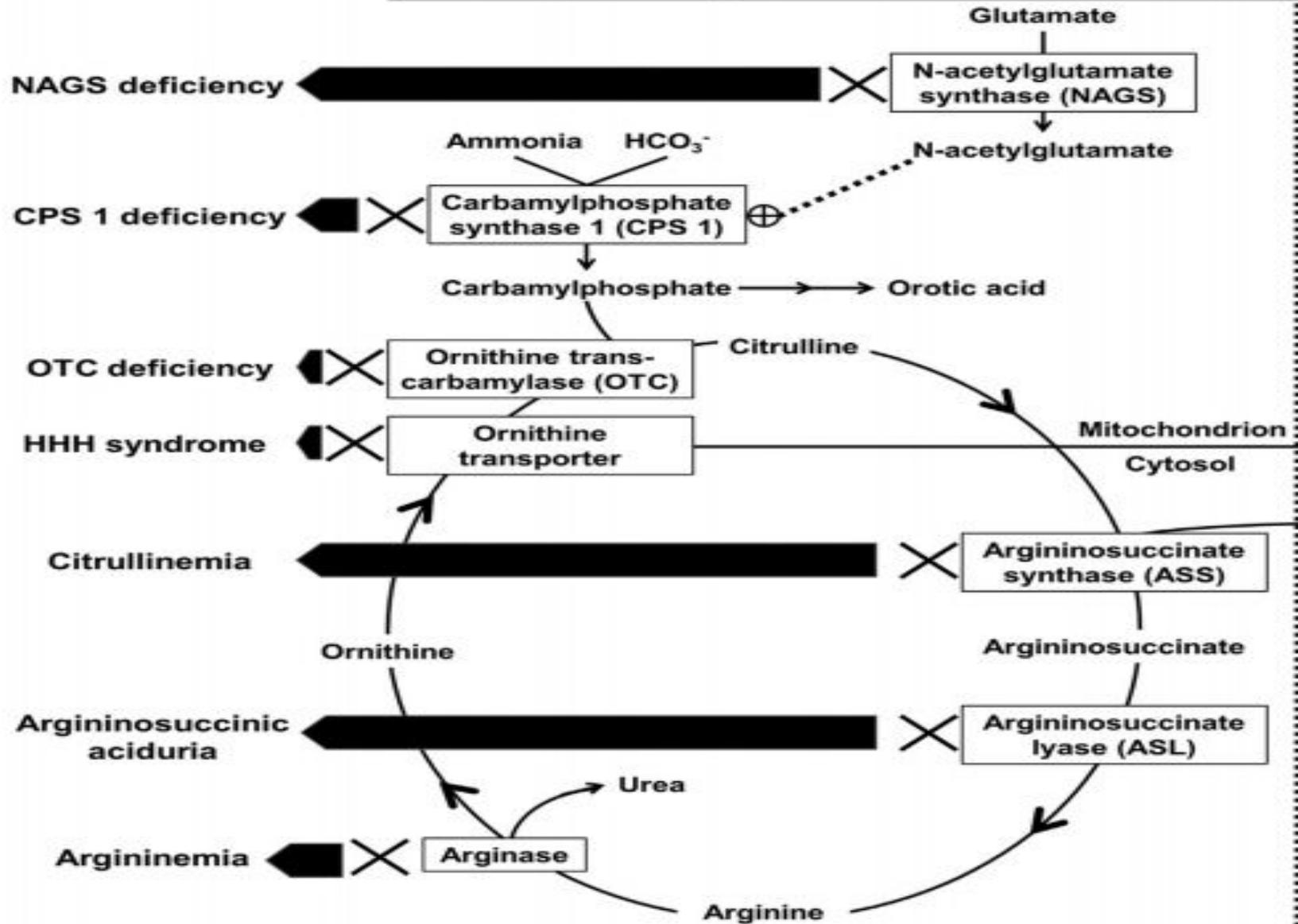
**3) Ornitina transcarbamilasa (OTC)**

**4 )Argininosuccinato sintetasa (ASS)**

**5) Argininosuccinato liasa (ASL)**

**6 )Arginasa.**

# Urea cycle



- El ciclo completo tiene una localización exclusivamente hepática. Sin embargo, las seis enzimas se presentan en otros tejidos
- Las tres enzimas mitocondriales están presentes en las células epiteliales de la mucosa intestinal, lo que convierte a este tejido en un productor de citrulina.
- Las dos enzimas Citosólicas ASS y ASL están presentes en numerosos tejidos (riñón, cerebro, fibroblastos) y permiten la síntesis de arginina a partir de citrulina.

# Resumen

- El ciclo de la urea es la vía metabólica en la que el amoníaco tóxico se convierte en urea no tóxica que se excreta por la orina
- Seis enfermedades posibles relacionadas con el ciclo de la urea:
  - \* Déficit de carbamilfosfato sintetasa.
  - \* Déficit de ornitina trinascarbamilasa.
  - \* Déficit de argininosuccinato sintetasa.
  - \* Déficit de argininosuccinato liasa.
  - \* Déficit de arginasa.
  - \* Déficit de N-acetilglutamato sintetasa.

- Los médicos deben tener un alto índice de sospecha de hiperamonemia cuando los neonatos presentan hipotermia, taquipnea, alimentación deficiente y letargo entre los 2 y 7 días de edad.
- Una elevación de la citrulina en el screening neonatal es sugerente de deficiencia de argininosuccinato liasa, citrulinemia o deficiencia de piruvato carboxilasa.

# Cuadro Clínico

- TCU son muy semejantes sea cual sea el déficit enzimático. Hay dos tipos de manifestaciones clínicas:

**Formas Tardías:** En los 1<sup>eros</sup> meses o edad adulta se presentan trastornos digestivos, hepatomegalia, retraso del crecimiento, cuadros neurológicos con RDSM, epilepsia, cefalea y cuadros psiquiátricos.

Es 2<sup>dario</sup> a un déficit parcial enzimático

# Formas neonatales

- Presenta una Gestación normal y sin antecedentes
- Con Síntomas en hrs o días después de nacer, cuando ya se acumula amoniacó.
- Síntomas iniciales: Rechazo alimentario, vómitos, letargia, hipotonía, hipotermia y polipnea que lleva a alcalosis respiratoria.
- Después Trast neurológicos: Sd hipotónico, convulsiones, apneas graves.

- Únicos para deficiencia de ASA liasa son los hallazgos de hipertensión sistémica y tricorrexis nodosa (áreas de alopecia parcial con cabello quebradizo)



# Tratamiento

- 1 Régimen solo con las proteínas mínimas indispensables para el desarrollo
- 2 Aporte de Arginina
- 3 Fenilbutirato de Sodio
- 4 Benzoato de sodio

# Arginina

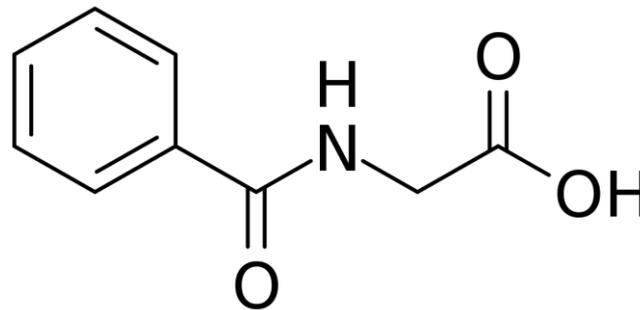
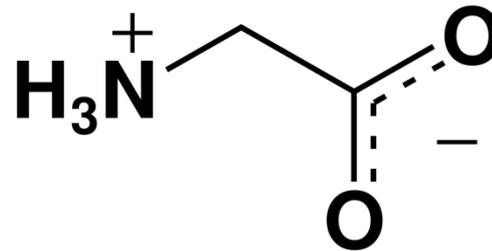
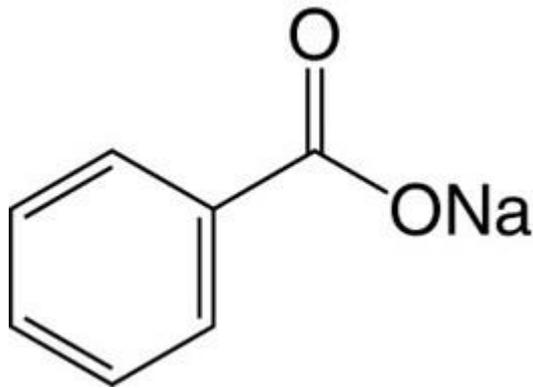
- Tras su transformación hepática en ornitina, favorece la formación y la excreción de citrulina (déficit de ASS) , así se logra completar el ciclo ureico con la consecuente baja de amoniaco.
- Manejo crónico: 400 a 700 mg / kg / día en personas que pesan menos de 20 kg y de 8,8 a 15,4 g / m<sup>2</sup> / día en aquellas que pesan más de 20 kg.



- 400-600 mg / kg / día para personas que pesan hasta 20 kg
- 9-13 g / m<sup>2</sup> / día para aquellas que pesan más de 20 kg

# Benzoato de sodio

- Se conjuga con glicina formando ácido hipúrico, llevándose un átomo de nitrógeno consigo.

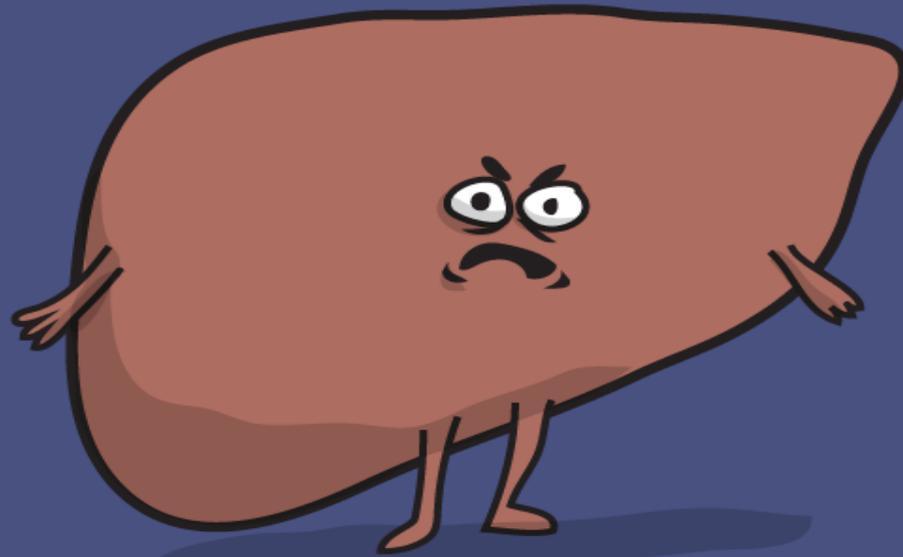


- 250-500 mg/kg/day.

# Tratamiento en agudo

- Se recomienda una dosis de carga de 600 mg / kg de L-arginina-HCL y 250 mg / kg de benzoato de sodio y fenilacetato de sodio en 25 a 35 ml / kg de solución de dextrosa al 10% administrada por vía intravenosa durante un período de 90 minutos. A esto le sigue una infusión intravenosa sostenida de 600 mg / kg de L-arginina-HCL y 250 mg / kg de benzoato de sodio y fenilacetato de sodio durante un período de 24 horas.

I HOPE YOU HAVE FUN  
WHILE SOME OF US HAVE  
TO WORK OVERTIME!



[theAwkwardYeti.com](http://theAwkwardYeti.com)

# Bibliografía

- [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=23&Ing=ES](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=23&Ing=ES)
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51784/>