

# Forma grave fulminante de citrulinemia neonatal. Comunicación de un caso

P. Lalaguna-Mallada<sup>a</sup>, R. García-Romero<sup>a</sup>, B. Alonso-del Val<sup>a</sup>, S. Rite-Gracia<sup>a</sup>,  
J. López-Pisón<sup>b</sup>, A. Baldellou-Vázquez<sup>c</sup>, M.I. Salazar García-Blanco<sup>d</sup>,  
C. Yus-Gotor<sup>e</sup>, P. Briones-Godino<sup>f</sup>, A. Marco-Tello<sup>a</sup>, V. Rebage<sup>a</sup>

## SEVERE FULMINANT FORM OF NEONATAL CITRULLINEMIA. REPORT OF A CASE

**Summary.** Introduction. *Citrullinemia is an autosomal recessive disease, which is caused by a deficiency of the argininosuccinate synthetase. The neonatal forms are serious and many times are associated with a high level of mortality. Case report. A newborn that came in again on her third day of life due to apneic episodes which required mechanical ventilation. Previously, she rejected feeding, had poor suction, lethargy and remarkable hypoactivity. During the following hours, she showed serious neurological deterioration with multifocal convulsions and coma, passing away 20 hours after admission due to endocraneal hypertension. The metabolic evaluation confirmed very significant hyperammonemia, with important increase of citrullin and glutamin, and arginine in the low limits of normality. She was treated with sodium benzoate and arginine and she also needed exanguinotransfusion. It was not possible to put her on hemodialysis. The findings of the autopsy confirmed massive cerebral edema and characteristic histological changes in the liver. The determination of the enzymatic activity in liver tissue showed a partial deficiency, with a residual activity of 25% of the average control. Conclusions. This is a case of fulminant neonatal citrullinemia that we considered of interest in order to draw the attention of the clinical on this type of diseases. The prognosis depends on early diagnosis, which is based on clinical suspicion and analytical determination of ammonia in every newborn with unexplained vomiting, lethargy or other symptoms of encephalopathy. [REV NEUROL 2003; 36: 629-32]*

**Key words.** Citrullinemia. Encephalopathy. Hyperammonemia. Newborn. Urea cycle disorders.

## INTRODUCCIÓN

Descrita inicialmente por McMurray et al en 1962 [1], la citrulinemia es una afección autosómica recesiva poco frecuente, del grupo de las enfermedades hereditarias del metabolismo del ciclo de la urea, causada por una deficiencia genética de la argininosuccinato sintetasa (ASS) [2]. Se caracteriza por altas concentraciones en plasma, orina y LCR, de amonio, citrulina y glutamina, con equilibrio ácido-base normal o alcalosis respiratoria y aumento moderado del ácido orótico en orina. Las manifestaciones clínicas y bioquímicas de la enfermedad varían en función de la intensidad de la alteración enzimática, desde formas graves y fulminantes a las asintomáticas. El gen de la ASS (CTLN1; OMIN 215700) se localiza en el locus 9q34 [3]. Se han descrito hasta el momento actual unas 20 mutaciones diferentes [4].

Se describen tres presentaciones clínicas [2,5]: neonatal, infantil o subaguda y adulta o tardía; esta última parece limitada exclusivamente a pacientes japoneses. Se ha propuesto también una clasificación alternativa [6] basada en la anomalía enzimática. En este caso, el tipo I corresponde a la forma neonatal de citrulinemia, la más común de las presentaciones clínicas.

Describimos una observación de citrulinemia neonatal de curso fulminante que consideramos de interés, con la finalidad de aler-

tar al clínico sobre este tipo de patología, y la necesidad de incluirla en el diagnóstico diferencial de las urgencias vitales neonatales; también revisamos sus aspectos más interesantes.

## CASO CLÍNICO

Niño a término de 3.420 g, nacido de parto vaginal espontáneo sin complicaciones, de madre secundípara de 31 años. No existían factores de riesgo materno ni antecedentes familiares de interés. Los padres no eran consanguíneos y tenía un hermano sano, de 12 años. Después del nacimiento, el examen físico y los controles clínicos fueron normales; se le dio el alta al segundo día de vida. Al tercer día se reingresó por episodios apneicos de larga duración, con cianosis, que requirieron intubación y ventilación mecánica. Previamente, presentó rechazo de las tomas, mala succión, letargia e hipoactividad marcada. La exploración clínica no revelaba alteraciones externas y su fenotipo era normal. El fondo de ojo y el estudio cardiológico y pulmonar no mostraron anomalías y no existía hepatomegalia. Presentaba gran hipotonía generalizada y arreflexia completa. En las horas siguientes evolucionó hacia un grave deterioro neurológico, con coma profundo areactivo, convulsiones multifocales –que se trataron con fenobarbital y diazepam– e hipertensión de fontanela, así como inestabilidad hemodinámica, que requirió perfusión de dopamina para mantener una adecuada presión sanguínea y perfusión periférica.

Los análisis iniciales de laboratorio revelaron los siguientes datos: leucocitos 18.190/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 18,2 g/dL, plaquetas 492.000/mm<sup>3</sup>, sodio sérico 157 mEq/L, cloro 111 mEq/L, glucosa 205 mg/dL, urea 10 mg/dL, creatinina 1,4 mg/dL. Al ingreso, la gasometría reveló una importante acidosis mixta de predominio metabólico con desequilibrio aniónico de 27,3, que precisó corrección con bicarbonato. Las AST (GOT) y ALP (GPT) eran de 272 y 204 U/L, respectivamente, y la gamma GT, de 80 UI/L. El lactato en sangre, de 7,5 mmol/L, y los cuerpos cetónicos, negativos. El LCR fue normal y los cultivos de sangre, orina y LCR no mostraron crecimiento bacteriano. La ecografía transfontanelar mostró edema cerebral difuso, y el EEG, una importante depresión del trazado de fondo y actividad irritativa multifocal.

Una evaluación metabólica realizada de urgencia confirmó una hiperammonemia muy significativa, con niveles de amonio de 124,2 µmol/L, aumento importante de citrulina (2.624,36 µmol/L), glutamina (2.047,180 µmol/L), y arginina en límites bajos de la normalidad (35,547 µmol/L) (Figura). El ácido orótico mostró aumento leve (1.010,30 mmol/mol creat) y la cromatografía de

Recibido: 27.11.02. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 10.12.02.

<sup>a</sup> Unidad Neonatal. <sup>b</sup> Sección de Neuropediatría. <sup>c</sup> Unidad de Metabolismo. <sup>d</sup> Laboratorio de Bioquímica. <sup>e</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. <sup>f</sup> Institut de Bioquímica Clínica de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Víctor Rebage Moisés. Princesa, 11-13, 3.º A. E-50005 Zaragoza. E-mail: victorr@inves.es

Agradecimientos. A la Dra. A. Ribes y al equipo del Institut de Bioquímica Clínica de Barcelona, Centre Universitari, por las determinaciones analíticas efectuadas.

© 2003, REVISTA DE NEUROLOGÍA

ácidos orgánicos en orina, el perfil característico de una citrulinemia, con incremento del ácido láctico, uracilo y un compuesto cíclico derivado de la citrulina.

Confirmado el diagnóstico, el paciente recibió fluidos y calorías por vía endovenosa y se mantuvo la restricción proteica; se trató con benzoato sódico y arginina. Se le realizó, además, una exanguinotransfusión de doble volumen, dada su extrema gravedad, a pesar de lo cual falleció a las 20 horas de su ingreso por un cuadro de hipertensión endocraneal; por ello, no fue posible practicarle hemodiálisis.

Los hallazgos de la autopsia confirmaron principalmente un edema cerebral masivo y cambios histológicos característicos en el hígado [7]; el parénquima hepático mostró numerosos focos confluyentes de necrosis, de ubicación preferentemente mediozonal, colestasis moderada y esteatosis microgotular. La medición de la actividad de ASAS en tejido hepático reveló una deficiencia enzimática parcial, con una actividad residual del 25% de la media control (Tabla); está pendiente el estudio genético para identificar la mutación responsable.

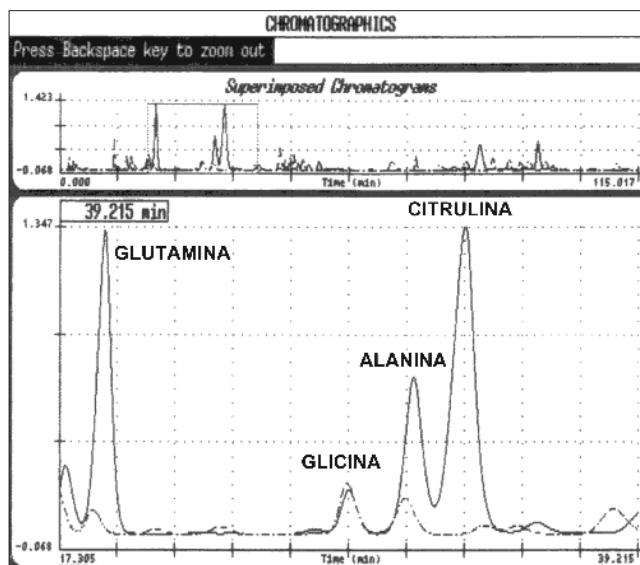
## DISCUSIÓN

Existen dos formas clínicas de citrulinemia en la infancia [2,5]: una forma moderada o subaguda, que generalmente se presenta pasado el quinto mes de vida, con retraso psicomotor variable, y una grave, que se manifiesta durante el período neonatal y que se asocia a un alto índice de mortalidad. En la forma neonatal [8,9], la presentación ocurre durante las primeras horas o días del nacimiento, y se caracteriza por un deterioro neurológico progresivo; la encefalopatía domina el cuadro clínico, con tendencia al edema y hemorragias cerebrales. Al igual que en nuestro caso, el recién nacido (RN) suele comenzar con síntomas de mala alimentación, succión débil, vómitos e irritabilidad, y evoluciona rápidamente hacia un cuadro de apneas, convulsiones y coma. Si este trastorno no se reconoce y se trata rápidamente, el fallecimiento se produce de manera invariable, debido al edema cerebral, aumento de la presión intracraneal y herniación cerebral [10,11].

Se cree que la patogénesis de los síntomas neurológicos y la evolución fatal de estas formas neonatales son el resultado de los efectos neurotóxicos directos de los altos niveles de amonio, citrulina y glutamina [9,12,13]. Varios estudios han confirmado alteraciones en el EEG de estos pacientes, que suelen correlacionarse con los niveles de amonio, lo que sugiere que la hiperamonemia es una clave importante en la génesis de la encefalopatía. Engel y Buist [14] describieron, durante las crisis en tres niñas afectas de citrulinemia, puntas multifocales y actividad paroxística repetida de varios tipos, que se normalizaban lentamente al descender los niveles de amonio. Clancy y Chung [15] observaron, asimismo, en tres neonatos, durante la fase de recuperación de la encefalopatía aguda, un patrón de *burst-suppression*, en el que la longitud de los intervalos de supresión del voltaje se relacionaban con la intensidad de la hiperamonemia. Las técnicas de neuroimagen suelen mostrar la presencia de edema cerebral relacionado con una inflamación glial difusa, característico en las formas neonatales, así como lesiones amplias de necrosis focales y posibles hemorragias intracraneales [16,10]. Albayram et al [8] describieron en la TAC de dos pacientes con citrulinemia crónica, principalmente, zonas de atrofia en ambos lóbulos frontales, así como áreas de hipodensificación simétricas y bilaterales frontales corticosubcorticales.

La experiencia clínica sobre la evolución de los casos de citrulinemia clásica neonatal descritos se dirige a la necesidad de un diagnóstico y tratamiento precoz para mejorar el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes [17].

Para el diagnóstico se requiere una sospecha clínica y unos estudios bioquímicos iniciales [9,18]. La determinación del nivel plasmático de amonio debe realizarse ante todo RN con un cuadro de vómitos inexplicables, letargia u otros signos de encefalopatía.



**Figura.** Cromatografía de aminoácidos en la que se observa el marcado aumento de la citrulina y la glutamina. La línea continua corresponde a los valores del paciente y la línea discontinua, a los de un niño sano.

**Tabla.** Determinación de la actividad argininsuccinato sintetasa (ASAS) en necropsia hepática. La actividad argininsuccinato liasa (ASAL) y arginasa se han determinado como control.

	ASAS	ASAL	Arginasa
Paciente	0,10	0,61	594
Control paralelo	0,35	0,66	476
Controles	0,41±0,1	1,05±0,31	456±168

Resultados en  $\mu\text{mol/h} \times \text{mg}$  de proteína.

Una hiperamonemia significativa, como la que presentaba nuestro paciente, sólo se observa en un número limitado de condiciones; las causas más frecuentes son los defectos del ciclo de la urea y algunas acidemias orgánicas. Se debe realizar el análisis de los ácidos orgánicos en orina, independientemente de la presencia o no de acidosis. Aunque la acidosis no sea un hallazgo característico de los defectos del ciclo de la urea, en ocasiones puede presentarse en los RN una acidosis láctica, al tratarse de formas agudas y graves, con reducción de la perfusión periférica, tal como se constató inicialmente en nuestro caso. La cuantificación de los aminoácidos plasmáticos y el ácido orótico en orina es esencial para el diagnóstico diferencial con otros defectos específicos de este grupo. El diagnóstico definitivo se confirma con la medición en fibroblastos cultivados de la incorporación de [ $^{14}\text{C}$ ]-citrulina/[ $^3\text{H}$ ]-leucina a proteínas [19,20], o bien por la determinación de la actividad enzimática en hígado; llama la atención la extrema gravedad de nuestro caso, a pesar de una actividad enzimática residual *in vitro* del 25%.

La hiperamonemia requiere tratamiento urgente para reducir los niveles de amonio, ya que la supervivencia, el grado de daño neurológico y el retraso del desarrollo observado en los niños afectos dependen en gran medida de la duración del coma hiperamonémico neonatal [21]. Las medidas farmacológicas (benzoato sódico, fenilacetato y fenilbutirato sódico) son insuficientes para el tratamiento de la hiperamonemia grave del RN. El uso de la exanguinotransfusión no se ha demostrado efectivo en estos pacientes. El método más

rápido de eliminación es el uso de ECMO asociado a una máquina de hemofiltración, que logra un aclaramiento del orden de 170-200 mL/min, mientras que en la hemofiltración es de 10-30 mL/min. Otras posibilidades son la hemofiltración tanto arteriovenosa como venovenosa, diálisis estándar y la diálisis peritoneal [13,22].

Respecto a los estudios genéticos, Kobayashi et al, en 1995 [23], demostraron la existencia de una marcada heterogeneidad de las mutaciones causantes de citrulinemia clásica, y describieron hasta un total de 20 mutaciones en el gen de la ASS. Encontraron la mutación IVS6AS-2 en 19 de los 33 alelos estudiados, y ésta fue la más frecuente entre la población japonesa. En 1997, Kakinoki et al [24] comunicaron el hallazgo de dos nuevas mutaciones. La heterogeneidad de las mutaciones es también marcada en nuestro país, como lo demuestran los estudios de Vilaseca et al [20], que comprobaron en cinco pacientes españoles la presencia de cinco mutaciones no descritas con anterioridad, junto a una mutación (G390R) que es relativamente frecuente en pacientes americanos.

El diagnóstico prenatal de citrulinemia puede realizarse mediante medición directa de la concentración de citrulina en líqui-

do amniótico y/o de la actividad de la ASS en vellosidades coriónicas o amniocitos. El método más frecuente para determinar indirectamente la actividad enzimática es mediante estudios de incorporación de citrulina marcada con carbono 14 en proteínas de células fetales ( $^{14}\text{C}$ -citrulina/ $^3\text{H}$ -leucina), directamente en las vellosidades coriónicas o en amniocitos o vellosidades cultivadas [19,25]. Recientemente, Chadeaux-Vekemans et al [26], en un estudio realizado sobre 40 casos de riesgo con los métodos anteriores, proponen además el uso del cociente citrulina/ornitina + arginina como más discriminatorio para el diagnóstico prenatal que la simple concentración de citrulina. Actualmente, en casos de familias de riesgo, se pueden estudiar las mutaciones en los progenitores y realizar amniocentesis para estudiar el ADN del feto y saber si es portador de las mismas anomalías [27].

En resumen, se presenta una observación de citrulinemia neonatal letal, afección que el pediatra y especialmente el neonatólogo deberían conocer, ya que el pronóstico de estos pacientes se relaciona directamente con la detección precoz, basada en la sospecha clínica de estas formas de comienzo y sintomatología descrita.

#### BIBLIOGRAFÍA

- McMurray WC, Mohyuddin F, Rossiter RM. Citrullinuria, a new aminoaciduria associated with mental retardation. *Lancet* 1962; 1: 138.
- Leonard JV. Urea cycle disorders. In Fernandes J, Saudubray JM, Van der Berge G, eds. *Inborn metabolic diseases*. Berlin: Springer-Verlag 1995. p. 167-76.
- Carril B. Somatic cell genetic evidence for the presence of a gene for citrullinemia on human chromosome 9. *Cytogenet Cell Genet* 1977; 19: 44-8.
- Kobayashi K, Jackson MJ, Tick DB, O'Brien WE, Beaudet AL. Heterogeneity of mutations in argininosuccinate synthetase causing human citrullinemia. *J Biol Chem* 1990; 5: 265.
- Walsler M. Urea cycle disorders and other hereditary hyperammonemic syndromes. In Stanbury JB, Whyngaarden JB, Frederickson DS, Goldstein SL, Brown MS, eds. *The metabolic basis of inherited disease*. 5 ed. New York: McGraw-Hill; 1985. p. 419-20.
- Saheki T, Kobayashi K, Inoue I. Hereditary disorders of the urea cycle in man: biochemical and molecular approaches. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1987; 108: 21-68.
- Stocker JT, Dehner LP. *Pediatric pathology*. Philadelphia: JB Lippincott; 1992. p. 171.
- Albayram S, Murphy KJ, Gailloud P, Moghekar A, Brunberg JA. CT findings in the infantile form of citrullinemia. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 334-6.
- Sanjurjo-Crespo P, Rubio-Zamora V. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ciclo de la urea. In Sanjurjo P, Baldellou A, eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Madrid: Ergon; 2001. p. 323-32.
- Wayenberg JL, Veermeylen D, Gerlo E, Pardou A. Increased intracranial pressure in a neonate with citrullinemia. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 132-3.
- Butterworth RF. Effects of hyperammonemia on brain function. *J Inher Metab Dis* 1998; 21 (Suppl): 6-20.
- Okken A, Van der Blij JF, Hommes F. Citrullinemia and brain damage. *Pediatr Res* 1973; 7: 52-3.
- Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138: S30-9.
- Engel RC, Buist NR. The EEGs of infant with citrullinemia. *Dev Med Child Neurol* 1985; 27: 199-206.
- Clancy RR, Chung HJ. EEG changes during recovery from acute severe neonatal citrullinemia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 78: 222-7.
- Gutiérrez JA, Truemper EJ, Burton EM, Mercado-Deane MG. Fulminant neonatal citrullinemia complicated by subarachnoid hemorrhage. *J Perinatol* 1966; 16: 78-9.
- Tokatti A, Coskun T, Ozalp I. Citrullinemia: Clinical experience with 23 cases. *Turk J Pediatr* 1998; 40: 185-93.
- Jewell C, Ward MD. Errores congénitos del metabolismo de presentación aguda en lactantes. *Pediatr Rev* (ed. española) 1990; 7: 205-16.
- Kleijer WJ, Blom W, Huijman JG, Mooyman MC, Berger R, Niermeijer MF. Prenatal diagnosis of citrullinemia: elevated levels of citrulline in the amniotic fluid in the three affected pregnancies. *Prenat Diagn* 1984; 4: 113-8.
- Vilaseca A, Kobayashi K, Briones P, Lambruschini N, Campistol J, Tabata A, et al. Phenotype and genotype heterogeneity in Mediterranean citrullinemia. *Mol Gen Metabol* 2001; 74: 396-8.
- Batshaw ML. Inborn errors of urea synthesis (Review). *Ann Neurol* 1994; 35: 133-41.
- Summar M, Pietsch J, Deshpande J, Schulman G. Effective hemodialysis and hemofiltration driven by an extracorporeal membrane oxygenation pump in infants with hyperammonemia. *J Pediatr* 1996; 128: 379-82.
- Kobayashi K, Kakinoki H, Fukushige T, Shaheen N, Terazono H, Saheki T. Nature and frequency of mutations in the argininosuccinate synthetase gene that cause classical citrullinemia. *Hum Genet* 1995; 96: 454-63.
- Kakinoki H, Kobayashi K, Terazono H, Nagata Y, Saheki T. Mutations and DNA diagnoses of classical citrullinemia. *Hum Mutat* 1997; 9: 250-9.
- Fleisher LD, Harris CJ, Mitchell DA, Nadler HL. Citrullinemia: prenatal diagnosis of an affected fetus. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 85-90.
- Chadeaux-Vekemans B, Rabier D, Chabli A, Blanc A, Aupetit J, Bardet J, et al. Improving the prenatal diagnosis of citrullinemia using citrulline/ornithine + arginine ratio in amniotic fluid. *Prenat Diagn* 2002; 22: 456-8.
- Hong KM, Paik MK, Yoo OJ, Hahn SH. The first successful prenatal diagnosis on a Korean family with citrullinemia. *Mol Cells* 2000; 10: 692-4.

#### FORMA GRAVE FULMINANTE DE CITRULINEMIA NEONATAL. COMUNICACIÓN DE UN CASO

**Resumen.** Introducción. La citrulinemia es una afección autosómica recesiva, debida a una deficiencia de la argininosuccinato sintetasa (ASS); las formas neonatales son graves y se asocian a un alto índice de mortalidad. Caso clínico. Recién nacida que reingresa al tercer día de vida por episodios apnéicos, que requirieron intubación y ventilación mecánica. Previamente, presentó rechazo de las tomas, mala succión, letargia e hipoactividad marcada. En las horas siguientes presentó grave deterioro neurológico, con convulsiones multifocales y coma; falleció a las 20 horas de su ingreso por un cuadro de hipertensión

#### FORMA GRAVE FULMINANTE DE CITRULINEMIA NEONATAL. COMUNICAÇÃO DE UM CASO

**Resumo.** Introdução. A citrulinemia é uma afecção autossômica recessiva, debida a uma deficiência da argininosuccinato-sintetase (ASS); as formas neonatais são graves e estão associadas a um elevado índice de mortalidade. Caso clínico. Recém-nacida que dá entrada no terceiro dia de vida por episódios apnéicos, que requereram intubação e ventilação mecânica. Previamente, apresentou recusa das tomas, má sucção, letargia e hipoatividade marcada. Nas horas seguintes apresentou grave deterioração neurológica, com convulsões multifocais e coma; faleceu às 20 horas da sua entrada por um quadro de hipertensão

*endocraneal. La evaluación metabólica confirmó una hiperamonemia muy significativa, con importante aumento de citrulina y glutamina, así como arginina en los límites bajos de la normalidad. Se trató con benzoato sódico y arginina, y se le realizó una exanguinotransfusión de doble volumen; no fue posible practicarle hemodiálisis. Los hallazgos de la autopsia confirmaron un edema cerebral masivo y cambios histológicos característicos en el hígado. La medida de la actividad enzimática en el tejido hepático reveló una deficiencia parcial, con una actividad residual del 25% de la media control. Conclusión. Se trata de una observación de citrulinemia neonatal de curso fulminante que consideramos de interés, con la finalidad de alertar al clínico sobre este tipo de patología, ya que el pronóstico se va a relacionar con el diagnóstico precoz, basado en la sospecha clínica y determinación del amonio en todo recién nacido con vómitos inexplicables, letargia u otros signos de encefalopatía. [REV NEUROL 2003; 36: 629-32]*

**Palabras clave.** Citrulinemia. Encefalopatía. Hiperamonemia. Recién nacido. Trastornos del ciclo de la urea.

*são endocraniana. A avaliação metabólica confirmou uma hiperamonemia muito significativa, com importante aumento de citrulina, glutamina e arginina nos limites baixos da normalidade. Tratou-se com benzoato sódico e arginina e realizou-se uma exsanguinotransfusão de volume duplo; não foi possível praticar hemodiálise. Os achados da autópsia confirmaram edema cerebral grave e alterações histológicas características no fígado. A medição da actividade enzimática no tecido hepático revelou uma deficiência parcial, com uma actividade residual de 25% da média do controlo. Conclusão. Trata-se de uma observação de citrulinemia neonatal de curso fulminante que consideramos de interesse, com a finalidade de alertar o clínico sobre este tipo de patologia, uma vez que o prognóstico está relacionado com o diagnóstico precoce baseado na suspeita clínica e determinação do amónio em todo o recém-nascido com vómitos inexplicáveis, letargia ou outros sinais de encefalopatia. [REV NEUROL 2003; 36: 629-32]*

**Palavras chave.** Citrulinemia. Encefalopatia. Hiperamonemia. Perturbações do ciclo da ureia. Recém-nascido.