

PRESENTACIÓN DE CASO**Presentación de un paciente con déficit de ornitín transcarbamilasa****Presentation of a Patient with Ornithine Transcarbamylase Deficiency****Lisset Hernández Atchesen¹, Caridad Evangelina Mastrapa Reyes²**

1. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Primer Grado en Pediatría. Asistente. Policlínica Universitaria Alcides Pino Bermúdez. Holguín. Cuba.
2. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Segundo Grado en Pediatría. Profesora Auxiliar. Policlínica Universitaria Pedro Del Toro Saad. Holguín. Cuba.

RESUMEN

Se presentó un paciente de dos años de edad atendido por la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Provincial Docente Octavio de la Concepción y de la Pedraja de Holguín, con un síndrome emético. Para realizar cromatografía de gases en orina fue necesario enviar la muestra de orina en un termo refrigerado y este a su vez en un refrigerador a - 20 °C, al laboratorio de la Clínica Universitaria de Freiburg, Alemania. Se determinó como diagnóstico definitivo un déficit de ornitín transcarbamilasa. El análisis bioquímico constituye la base del diagnóstico de esta enfermedad, pero el punto de partida en la investigación, es la hipótesis diagnóstica formulada sobre la base de los síntomas y signos clínicos del paciente. Se destacó que no existió una terapéutica específica. Presentó como complicación a largo plazo un retraso mental ligero. Es primordial realizar el diagnóstico precoz para evitar la muerte o las secuelas, que pueden ser evitables.

Palabras clave: deficiencia de ornitín transcarbamilasa, Reye-Like, cromatografía, hiperamonemia.

ABSTRACT

A two -year- old patient attended at Pediatric Intensive Care Unit of Octavio de la Concepción and Pedraja Provincial Teaching Hospital Holguín, with an emetic syndrome. To make urine gas chromatography was necessary to send the urine sample in a cooled flask and this in turn in a refrigerator at - 20 °C, the laboratory of the University Hospital of Freiburg, Germany. Definitive diagnosis was determined as a deficiency of ornithine transcarbamyase. Biochemical analysis forms the basis of the diagnosis of this disease, but the starting point in the investigation, the diagnostic hypothesis is formulated on the basis of clinical signs and symptoms of the patient. It was noted that there was no specific therapy. The patient presented a mild mental retardation as a long-term complication. It is important to perform early diagnosis to prevent death or sequelae, which may be preventable.

Keywords: ornithine transcarbamyase deficiency, Reye-Like, chromatography, hyperammonemia.

INTRODUCCIÓN

Los errores congénitos del metabolismo integran un grupo muy heterogéneo de enfermedades de causa genética caracterizados por alteraciones en proteínas enzimáticas¹. En 1908, Sir Archibald Garrod, un físico-bioquímico de Oxford, Inglaterra, establece el concepto de error congénito del metabolismo y reporta enfermedades tales como: alcaptonuria, albinismo, pentosuria y cistinuria.

Los errores congénitos del metabolismo se consideran enfermedades raras, de una baja incidencia, estas cifras son variables (1/500 nacidos vivos, 1/1 000 nacidos vivos, 1/2 000 nacidos vivos, 1/14 000 nacidos vivos) y otras de acuerdo con el criterio de diferentes autores; depende del tipo de enfermedad, de la población pesquisada y de los métodos diagnósticos, independientemente de su incidencia, es un problema de salud importante ya que el gran número de estas enfermedades (aproximadamente 700), aumenta su frecuencia especialmente en grandes centros médicos ².

El cribaje selectivo, el diagnóstico definitivo y el seguimiento a largo plazo (clínico y bioquímico) de las enfermedades metabólicas congénitas representan un objetivo importante en los hospitales pediátricos de los países desarrollados. En Cuba, se ha creado una red para el diagnóstico

bioquímico y molecular de más de 70 de estas enfermedades¹. La detección de enfermedades metabólicas se apoya solo en una parte muy pequeña de los programas de diagnóstico precoz porque realmente su identificación depende del índice de sospecha clínica corroborado en laboratorios de diagnósticos especializados.

Debido a la gran variedad de errores congénitos que existen y a lo intrincado de las vías metabólicas implicadas en los procesos de síntesis y degradación de los principios inmediatos, la aproximación al estudio de estas enfermedades genera poco interés por parte de los médicos³. Por ello, es importante disponer de un esquema simple de las vías bioquímicas más importantes, para hacer más comprensible el que un fallo en una vía metabólica concreta provoque una clínica determinada. Los errores congénitos del metabolismo son trastornos considerados raros en la práctica médica diaria y sólo son evaluados en el diagnóstico en último lugar y es, a veces, demasiado tarde para el paciente. La realidad es que el 5 % de los ingresos pediátricos por urgencias en un hospital son debidos a desórdenes metabólicos.

Es probable, además, que la incidencia de estos errores congénitos esté subestimada porque permanecen sin diagnosticar. Esto se debe, a que al ser enfermedades poco frecuentes, muchos de los médicos no las consideran en situaciones agudas hasta que se descartan en otros procesos más comunes⁴.

Las enfermedades genéticas modifican la pirámide epidemiológica en cuanto a las causas de mortalidad infantil y constituyen en los países desarrollados unas de las primeras causas de mortalidad, por encima de las enfermedades infecciosas. En Cuba, ese cambio epidemiológico también se produce.

Bioquímicos británicos como Bernard Henry (1910-2002) y Richard L. M. Synge (1914-1994), en el pasado siglo, cambian el modo de investigar en la química orgánica, con el desarrollo de la cromatografía, por lo que son galardonados en 1952 con el Premio Nobel de Química. En 1944, describen una técnica de cromatografía que permite una fácil separación de los aminoácidos que constituyen las proteínas. Este proceso de separación rápida de pequeñas cantidades de mezclas complejas de biomoléculas revoluciona el campo de la bioquímica analítica⁵.

A finales de la década de 1970, la Dra. Josefa Mar comienza el pesquisaje de enfermedades metabólicas en pacientes de edad pediátrica con severa afectación neurológica. A esta investigación le da continuidad, su colaborador el Dr. Rafael Llauradó. En 1997, en colaboración con una universidad belga, logra establecer la mutación genética de fucosidosis en la provincia Holguín. En igual fecha se realiza el primer diagnóstico prenatal de esta enfermedad. La provincia

Holguín posee gran diversidad de trastornos genéticos que se expresan de la siguiente manera: reporte de una nueva variedad de ataxia, posee la más alta prevalencia del país de fucosidosis, fenilcetonuria y ceridolipofusinosi.

Las enfermedades metabólicas constituyen enfermedades muy graves, que causan severos trastornos neurológicos, retraso mental y en general pobre calidad de vida. Son causa de muerte prematura, en dependencia de otras personas, institucionalización, gastos de salud elevados y como consecuencia, cargas familiares, sociales y económicas muy notables.

PRESENTACIÓN DE CASO

Niño transicional de dos años de edad con antecedentes de vomitar con frecuencia y que posteriormente comenzó a presentar cuadro de ataxia de varias semanas de evolución. Evolucionó hacia el coma y fue remitido desde el municipio de Moa hacia la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Pediátrico Provincial Docente Octavo de la Concepción y de la Pedraja de Holguín, donde se comprobó una elevación de las transaminasas y de forma excepcional se pudo realizar varias determinaciones de amoníaco en sangre y se comprobó hiperamonemia. El vómito predominó en su cuadro clínico y por la evolución de su cuadro fue clasificado como un síndrome de Reye-Like.

Con estos elementos se logró enviar una muestra a la Clínica Universitaria de Freiburg, Alemania al Doctor Lehnert. Mientras se esperaba el resultado fue tratado en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos con ventilación mecánica y diálisis peritoneal para disminuir la hiperamonemia. Evolucionó desfavorablemente, en estado sumamente crítico.

Estudios de laboratorio

- Se realizaron los estudios convencionales que quedaron dentro de los límites normales
- Determinación de amoníaco en sangre: hiperamonemia
- Elevación de glutamina y alanina en el plasma
- Orina: elevación importante en la excreción urinaria de ácido orótico

Tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo: mostró área de infarto cerebral frontal derecha ([fig. 1](#)).

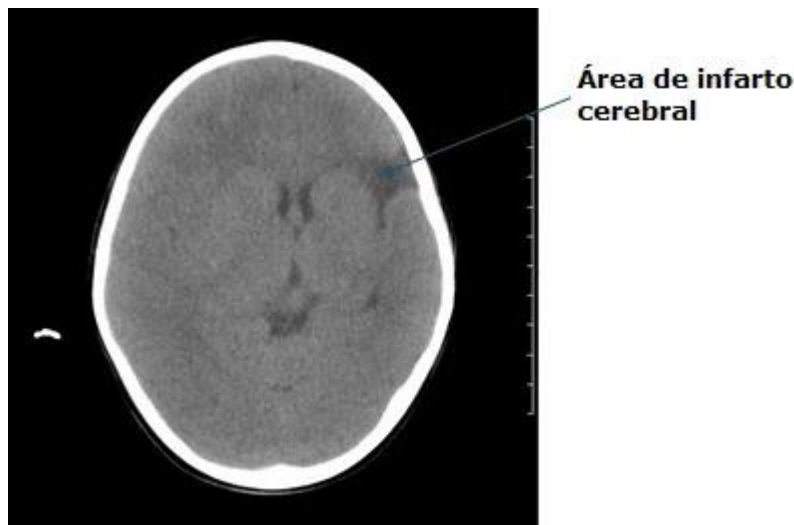


Fig. 1. Tomografía axial computarizada de cráneo, vista frontal

La cromatografía de gases en orina arrojó elevada excreción de ácido orótico: 20,7 mmol/L (valor de referencia: 4,9 mmol/L) ([fig. 2](#)).

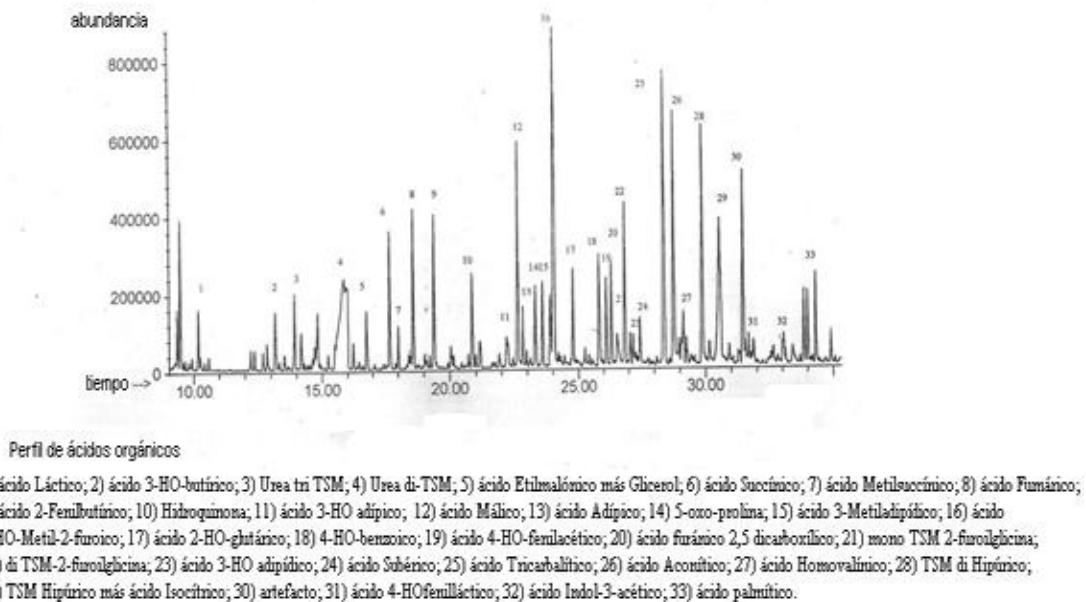


Fig. 2. Resultado de la cromatografía de gases en orina

El diagnóstico definitivo fue déficit de ornitín transcarbamilasa, fue tratado con restricción proteica que cumplió estrictamente, no ha presentado crisis de descompensación. Actualmente cursa el quinto grado escolar y tiene como complicación a largo plazo o tardía un retraso mental ligero.

DISCUSIÓN

La ornitina transcarbamilasa u ornitina carbamoiltransferasa es una enzima que cataliza la reacción entre el carbamil fosfato y la ornitina para formar citrulina y fosfato. En las plantas y los microorganismos, esta enzima está implicada en la biosíntesis de arginina, mientras que en los mamíferos se encuentra en las mitocondrias y es parte del ciclo de la urea. El gen de la ornitina transcarbamilasa se localiza en el brazo corto del cromosoma X (Xp21.1) ⁶.

El déficit de ornitín transcarbamilasa es un proceso dominante ligado al cromosoma X, las mujeres heterocigotas pueden desarrollar una forma leve de la enfermedad o ser asintomáticas, en cambio los varones homocigotos están más gravemente afectados como ocurre en este caso. Lo reportado en este paciente coincide con la bibliografía revisada ⁷. Se trata probablemente del más frecuente de todos los trastornos del ciclo de la urea ⁸. La variabilidad fenotípica va desde el coma hiperamonémico de inicio neonatal hasta cuadros moderados, ligeros y aún asintomáticos⁷. El comienzo puede surgir en la primera infancia o al final de la niñez. Los episodios suelen aparecer después de ingerir una dieta rica en proteínas o durante una situación de estrés o una infección.

Lo característico de estas formas son los síntomas episódicos. Los brotes de hiperamonemia debido a la incapacidad del organismo de detoxificar el amoníaco, se manifiestan por vómitos y alteraciones neurológicas como: ataxia, confusión mental, agitación, y combatividad. El cuadro clínico de un recién nacido del sexo masculino muestra signos de una hiperamoniemia grave. Estos episodios están separados por episodios de bienestar. El caso representado se manifestó con emesis y ataxia como es descrito en la bibliografía consultada^{5,6}. En uno de los ataques puede aparecer un coma hiperamonémico o llegar a la muerte. El infante estuvo muy grave por presentar cuadro de hiperamonemia⁴.

En algunos niños es diagnosticado un síndrome de Reye recidivante. Este caso en discusión se clasificó como un síndrome de Reye-Like, según los criterios de pesquisaje de errores congénitos del metabolismo, como se ha señalado en los compendios sobre el tema tratado ⁹.

En los supervivientes es frecuente que se desarrolle un retraso mental ligero o moderado y se encuentran cálculos biliares, cuyo origen es desconocido. El diagnóstico precoz de los errores congénitos del metabolismo es lo más importante, pues no se cuenta con un tratamiento específico, sino, la restricción proteica y el tratamiento paliativo con el objetivo de evitar la muerte del paciente o las secuelas físicas e intelectuales permanentes ⁹.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soto Villasante CG, Soto Margolles A. Pesquisaje neonatal y selectivo para algunos errores congénitos del metabolismo en Villa Clara. Rev Cubana Pediatr 2007 [citado 28 abr 2014]; 79(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312007000100002&lng=es
2. Bautista E, Carmona Rodríguez M, Rizo Garnica L, Murguía de Sierra T. Deficiencia de ornitín transcaramilasa. Informe de un caso y consideraciones sobre el diagnóstico de problemas metabólicos. Bol Med Hosp Infant Mex. 2002 [citado 2014 abr 20]; 59 (8): 493-8. Disponible en: <http://biblat.unam.mx/ca/revista/boletin-medico-del-hospital-infantil-de-mexico/articulo/deficiencia-de-ornitín-transcaramilasa-informe-de-un-caso-y-consideraciones-sobre-el-diagnostico-de-problemas-metabolicos>
3. Raimann BE. Diagnóstico de errores innatos del metabolismo. Rev Chil Pediatr. 2008 [citado 28 abr 2014]; 79: 92-95. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062008000700014&lng=es
4. Molina Merina A, Fernández Martín Bilbatua L, Estañ Capell J, Hortelano Platero V, Paredes Cencillo C. Errores congénita del metabolismo: una carrera de obstáculos. An Pediatr Barcelona. 2006 [citado 11 abr 2014]; 64 (6): 596-7. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/anales-pediatra-37/articulo/errores-congenitos-del-metabolismo-una-13089929?referer=buscador>
5. Artuch R, Moreno J, Puig RM, Quintana M, Montero R, Ormazábal A, *et al*. El laboratorio en el diagnóstico de las enfermedades raras. Anales Sis San Navarra. 2008 citado 28 abr 2014; 31(Supl 2). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400007&lng=es
6. Sloas HA, Ence TC, Méndez DR, Cruz AT. At the intersection of toxicology, psychiatry, and genetics: a diagnosis of ornithine transcaramylase deficiency. Am J Emerg Med. 2013 [citado 12 abr 2014]; 31 (9): 5-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2013.05.010>
7. Samuel N, Politansky AK, Hoffman R, Itzkovich S, Mandel H. Coagulopathy unmasking hepatic failure in a child with ornithine transcaramylase deficiency. Isr Med Assoc J. 2013 [citado 2 abr 2014]; 15 (12):777-9. Disponible en: <http://www.ima.org.il/FilesUpload/IMAJ/0/68/34307.pdf>

8. Incoronato A, Lemes A, Cerisola A, Pérez F, Tejero ME, Montano A. Deficiencia de ornitina transcarbamilasa: presentación de un caso clínico. Arch Pediatr Urug. 2005 [citado 28 abr 2014]; 76(3): 234-238. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-12492005000300007&script=sci_arttext

9. Martín Sánchez MJ, Legarda Tamara M, Dalmau Serra J. Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en Atención Primaria. Bol Pediatr. 2007 [citado 1 abr 2014]; 47: 111-115. Disponible en: http://www.sccalp.org/boletin/200/BolPediatr2007_47_111-115.pdf

Recibido: 28 de abril de 2014

Aprobado: 28 de abril de 2014

Dra. *Lisset Hernández Atchesen*. Policlínica Universitaria Alcides Pino Bermúdez. Holguín. Cuba.
Correo electrónico: lhahlg@infomed.sld.cu