

En esta nueva entrega de actualizaciones en enfermedades del ciclo de la urea, incluimos un artículo de revisión en la edad adulta. Los autores nos describen los principales retos y dificultades en cuanto al diagnóstico y manejo de estos pacientes.

Se incluye en el artículo una tabla resumen con los principales casos reportados de TCU en el adulto y TCU de inicio tardío. Al final de esta revisión, aparece una tabla resumen con las recomendaciones derivadas de este conjunto de artículos.

Esta revisión nos aporta una visión más global de todos los TCU en el adulto, incluyendo cuestiones muy interesantes y controvertidas como puede ser el embarazo o la actuación ante un procedimiento quirúrgico.

“Challenges in diagnosing and managing adult patients with Urea Cycle Disorders”

Karolina M Stepien, Tarekegn Geberhiwot, Christian J. Hendriksz, Eileen P. Treacy.
J Inherit Metab Dis. 2019 Apr 1. doi: 10.1002/jimd.12096.

1. INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades del ciclo de la urea son muy variables. Las presentaciones tardías de TCU se asocian a déficit enzimáticos parciales, pudiéndose presentar hasta en el 10% de los casos (principalmente OTC, y más raramente ASLD) después de los 16 años. La edad y la gravedad de la enfermedad dependen de la mutación causante, la actividad enzimática residual y factores fisiológicos y ambientales.

Estas formas de presentación tardía se asocian a una tasa de mortalidad de hasta el 11%.

El reconocimiento precoz de estos casos es crucial para reducir la mortalidad y prevenir daño neurológico.

2. RETO DIAGNÓSTICO

2.1. Manifestaciones clínicas

Una historia clínica detallada de signos clínicos y síntomas, aunque sean inespecíficos, pueden ser clave en el diagnóstico de TCU en el adulto. Trastornos neurológicos inexplicados o confusión, aversión a los alimentos proteicos o historia familiar de muertes en periodo neonatal puede darnos pistas para el diagnóstico.

2.2 Manifestaciones neurológicas y psiquiátricas

Pueden aparecer de forma aguda: alteración del nivel de conciencia, convulsiones, pérdida de apetito, alteraciones del sueño, stroke y pérdida de visión. Algunas formas también aparecen con síntomas más crónicos como déficit cognitivo, confusión, letargia, mareos, dolor de cabeza, vómitos cíclicos, ataxia, disartria, temblor... Puede simular una encefalitis o una intoxicación por fármacos.

También pueden manifestarse con síntomas psiquiátricos como episodios maníacos, paranoia, alucinaciones... que se pueden asociar a otros síntomas neurológicos.

Los síntomas psiquiátricos inespecíficos son los más frecuentes, y a menudo, la única forma de presentación de los TCU en adultos.

2.3 Manifestaciones gastrointestinales

Incluyen náuseas, vómitos cíclicos, pérdida de apetito progresiva y aversión a alimentos con alto contenido proteico. Otros hábitos reportados incluyen una mayor frecuencia de comidas y comer en exceso alimentos bajos en proteínas. Son pacientes que pueden ser diagnosticados erróneamente de anorexia nerviosa.

2.4 Factores de riesgo

Los cambios nutricionales son factores de riesgo comunes que pueden precipitar una descompensación metabólica y presentación de TCU. Las alteraciones en el balance nitrogenado pueden desencadenar por ingesta nutricional deficiente y la rápida pérdida de peso, como por ejemplo, durante la cirugía de bypass gástrico, o inanición crónica (anorexia o bulimia). Un aumento repentino (nutrición parenteral) o la disminución en la ingesta de proteínas también puede contribuir a desequilibrio de nitrógeno y precipitar una descompensación.

Se han reportado casos de mujeres con OTCD que debutan tras cirugía bariátrica. La pérdida brusca de peso y los déficit nutricionales que puede conllevar, son conocidos factores de riesgo para precipitar la descompensación metabólica. Los niveles bajos de zinc (cofactor de ornitín transcarbamilasa) y de arginina disminuyen la actividad de OTC.

Donante de hígado con TCU, especialmente OTCD, deben ser incluidos en el diagnóstico diferencial de hiperamonemia postrasplante asociado a malfuncionamiento del injerto.

También se han descrito varios casos de presentación tardía de OTCD en forma de enfermedad crónica hepática.

Otros factores de riesgo incluyen infecciones. Fiebre, descenso energético, catabolismo, ejercicio físico prolongado o muy intenso, sobrecarga proteica...

Tabla 1.
Recomendaciones para el diagnóstico y manejo de TCU en adultos.

1. Considere medir los niveles de amonio en el paciente con cuadro confusional agudo sin causa evidente
2. Considere medir amonio en el paciente que se presenta con clínica psiquiátrica, especialmente si existe historia asociada de aversión a proteínas o vómitos cíclicos.
3. Considere medir amonio en cuadro confusional postparto.
4. La hiperamonemia es una emergencia médica y el tratamiento urgente debe ser considerado en todos los pacientes con una concentración de amonio mayor de 100 $\mu\text{mol} / \text{L}$
5. El tratamiento inicial de la hiperamonemia en el adulto consiste suspender las proteínas de la dieta, administración de infusiones intravenosas o fluidos orales de emergencia con alto contenido calórico y el uso de quelantes del amonio.
6. El reconocimiento temprano de los síntomas y el manejo agresivo para descender los niveles de amonio, limitarán las secuelas neurológicas
7. La aparición de hiperamonemia sin una causa evidente de enfermedad hepática subyacente la enfermedad debe impulsar la investigación de un trastorno metabólico.

Tabla 3. Causas secundarias y mecanismos de hiperamonemia en el adulto.

<p>Desencadenantes de TCU por alteración de balance nitrogenado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de peso rápida y mala ingesta nutricional: cirugía bariátrica • Daño o sangrado interno: <ul style="list-style-type: none"> ○ fractura / trauma ○ lesiones quirúrgicas ○ hemorragia gastrointestinal • Viriasis u otro estrés generalizado. • Período posparto • Convulsiones • Trasplante de médula ósea • Mieloma múltiple • Incremento / disminución brusca en la ingesta habitual de proteínas <ul style="list-style-type: none"> ○ dieta alta en proteínas (dieta Atkins, nutrición parenteral total) ○ cambio en el acceso o preparación de alimentos. ○ Condiciones de malabsorción (inanición, ejercicio intenso) • Medicamentos que afectan el catabolismo proteico. <ul style="list-style-type: none"> ○ Glucocorticoides intravenosos o en dosis altas ○ Quimioterapia (asparaginasa o pegaspargasa) <p>Condiciones genéticas que afectan a la capacidad del ciclo de la urea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Defectos genéticos en enzimas/ función transportadora de los componentes del ciclo de la urea o polimorfismos que disminuyen su función. • Acidosis tubular renal distal • Condiciones metabólicas comórbidas <ul style="list-style-type: none"> ○ Acidemias orgánicas (deficiencia de MMA, PA, HMG CoA liasa, IVA) ○ Defectos de oxidación de ácidos grasos ○ Trastornos mitocondriales hepáticos primarios <p>Efecto farmacológico o tóxico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efecto químico o tóxico sobre la función enzimática. • Síndrome tras resección transuretral de próstata (causado por una solución de glicina utilizada durante el procedimiento) • Ácido 5-pentanoico • Ácido valproico / carbamazepina • Agentes quimioterapéuticos (ciclofosfamida)

2.5 Investigaciones

Los autores inciden en este punto en la importancia de un alto índice de sospecha cuando el paciente se encuentra asintomático y es posible que los niveles de amonio sean normales. Esto permitirá realizar los estudios bioquímicos y genéticos para llegar al diagnóstico. Otros estudios recomendados incluyen medir lactato, glucosa, electrolitos y gasometría en sangre arterial. Concentraciones bajas de urea en sangre, debido a la inhibición de la ureagenesis o baja ingesta de proteínas, son parámetros diagnósticos importantes. Glucosa y electrolitos normales concentraciones con una alta concentración de amonio y alcalosis respiratoria (amonio ≥ 100 $\mu\text{mol} / \text{L}$), se pueden observar en adultos con TCU.

La cuantificación de aminoácidos en plasma, ácido orótico en orina y la biopsia hepática pueden ayudar a discernir los distintos tipos de TCU. Sin embargo, actualmente la biopsia hepática solo se recomienda si el estudio genético no es concluyente o se precisa de confirmación diagnóstica antes de que el estudio genético esté disponible.

Los autores no recomiendan realizar el test de alopurinol de manera rutinaria debido a su limitada sensibilidad y especificidad.

El método de elección para el diagnóstico genético es el diagnóstico mediante NGS. En la mayoría de los pacientes con OTCD la mutación aparece de novo (la madre no es portadora) y en el 25% de los casos no se identifica mutación.

La RMN en pacientes con TCU de inicio tardío puede mostrarnos lesiones de sustancia blanca y edema cerebral difuso. El resultado de la RMN también puede ser normal. Los autores que la RMN con espectroscopia puede relevar elevación de glutamina cerebral lo que puede ser útil para detectar cambios sutiles en mujeres OTC.

3. TRATAMIENTO

Los autores nos refieren a las nuevas guías sobre manejo de TCU (ya publicadas su resumen y traducción en este espacio) y la página web del “Grupo Británico de Enfermedades Metabólicas Hereditarias”

3.1 Manejo agudo

La hiperamonemia requiere un tratamiento urgente, con frecuencia el tratamiento se iniciará en el hospital local donde se encuentra el paciente, pero deberá ser trasladado a un centro terciario con experiencia en errores congénitos del metabolismo.

En los adultos con TCU se considera tratamiento de primera línea la hemodiafiltración venovenosa continua para descompensaciones agudas con cifras de amonio $>200 \mu\text{mol/L}$

También requerirán revertir el estado catabólico con infusiones intravenosas con soluciones calóricas y fármacos quelantes del amonio.

3.2 Manejo a largo plazo

El tratamiento se individualiza de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, aparición de descompensación previa y tolerancia a proteínas. Algunos adultos con TCU leve solo pueden requerir medidas de prevención durante una enfermedad aguda o cirugía, sin tener que realizar dieta estricta y tomar quelantes del amonio de forma crónica.

3.2.1 Dieta

Aquellos pacientes que realizan dieta baja en proteínas suelen necesitar suplementos de vitaminas y minerales, puesto que suelen quedar deficientes de hierro, vitamina B12 y calcio.

En pacientes adultos que requieren una dieta baja en proteínas, evaluaciones dietéticas regulares y la monitorización de su cumplimiento sigue siendo un desafío. Los autores recalcan que las mujeres con TCU postparto se encuentran en especial riesgo, el régimen dietético debe ser altamente individualizado con una introducción gradual de proteínas naturales.

3.2.2. Tratamiento médico

La mayoría de los pacientes tratados en los Estados Unidos reciben sodio o glicerol fenilbutirato, mientras que en Europa se considera benzoato de sodio como la medicación de primera línea. Es importante conocer que fenilbutirato de sodio/glicerol puede disminuir los niveles aminoácidos de cadena ramificada. Esto puede conllevar a la suplementación de proteínas naturales o equivalentes proteicos.

Los pacientes adultos con ASLD con compromiso de la función hepática, pueden ser especialmente complicados en su manejo puesto que los quelantes del amonio, no realizan su función de forma óptima. Se trata de una observación personal de los autores.

La arginina es un aminoácido esencial en todos los TCU (excepto ARG1D). Su suplementación no solo está indicada para evitar su depleción en plasma, también para evitar hiperamonemias. En los fenotipos más leves puede no ser necesaria la suplementación.

3.2.3 Trasplante hepático

El trasplante de hígado se puede considerar en pacientes que sufren descompensación metabólica recurrente, resultando en hospitalizaciones prolongadas, a pesar de terapia, y que tienen acceso limitado a la atención terciaria. Los criterios para el trasplante están asociados con el estado neurológico del paciente, duración del coma y disponibilidad de injertos. Se ha reportado un caso de aparición tardía de CPS1 y trasplante hepático con buenos resultados.

3.2.4 Cirugía

La atención perioperatoria de pacientes adultos con TCU requiere un equipo multidisciplinar (especialistas en enfermedades metabólicas del adulto, dietistas, enfermeras, anestesistas, cirujanos, intensivista y psicólogo clínico. El punto principal es evitar un catabolismo considerando la nutrición parenteral total si la alimentación enteral no es posible por un tiempo prolongado. Para el tratamiento de hiperamonemia aguda, es prudente establecer y mantener anabolismo al proporcionar dosis altas de glucosa +/- insulina (más lípidos). Se recomienda suspender el aporte proteico durante 24 horas. Los quelantes del amonio se administrarán por vía intravenosa. Los niveles de amonio preoperatorio y los aminoácidos plasmáticos deben estar dentro de los rangos

La mayoría de los fármacos anestésicos han demostrado ser seguros en UCD (midazolam, s-ketamina, fentanilo, isoflurano y ropivacaína)

3.2.5. Dificultades de aprendizaje

Una proporción de individuos con OTCD tiene un amplio espectro de complicaciones neuropsicológicas, incluido el desarrollo retraso, discapacidad intelectual, déficit de atención, trastorno de hiperactividad y trastornos de las funciones ejecutivas. La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos, hasta que presentan un empeoramiento brusco del estado mental y posteriormente puede aparecer encefalopatía crónica. La hiperamonemia fluctuante puede causar delirio, confusión y lenguaje incoherente. Además, la regresión posterior y la falta de atención conducen a desempleo y comportamiento introvertido.

Los niveles de amonio y su duración en plasma parecen ser determinantes clave del resultado a largo plazo. Esto enfatiza la necesidad de un diagnóstico precoz para evitar complicaciones neurológicas.

Se recomienda seguimiento por psicólogo en los adultos sintomáticos para monitorizar parámetros emocionales, comportamentales y psicológicos. La necesidad de un psicólogo clínico debe ser valorada de forma individual. Los psicólogos deben estar involucrados en la atención del paciente tras el diagnóstico para hacer frente a la ansiedad inicial y con problemas psicológicos de desarrollo posterior y también para evaluar el nivel cognitivo y neuropsicológico de los pacientes.

3.2.6 Embarazo

El diagnóstico de OCTD puede hacerse evidente durante períodos de estrés metabólico, como el embarazo o el período posparto. El embarazo favorece tanto el ayuno debido a hiperémesis gravídica y / o el aumento de la demanda energética durante el puerperio y por lo tanto puede revelar un TCU. Complicaciones debidas a la hiperamonemia en el embarazo pueden confundirse con síntomas comunes durante el embarazo: náuseas, vómitos, dolores de cabeza y alteración del estado de ánimo puede atribuirse falsamente a cambios hormonales. Además, el uso de glucocorticoides recomendado para hiperémesis gravídica, puede agravar el estado catabólico.

Durante situaciones catabólicas prolongadas, como el parto y períodos posparto, vómitos, desorientación, convulsiones actividad o coma puede ocurrir debido a hiperamonemia en mujeres con OTCD y otros TCU: citrulinemia tipo 1, ASLD, CPS1D... Ante agitación o alteración de la conciencia postparto pueden ser diagnosticadas de psicosis postparto.

La mayoría de las descompensaciones metabólicas se producen en el periodo postparto. El periodo entre los días 3-8 postparto suponen un riesgo particularmente alto debido a la degradación del músculo liso y colágeno uterino durante este periodo. Además otros factores pueden aumentar el catabolismo como la cesárea, trauma obstétrico, infección, mastitis, transfusión...

Por estos motivos debe realizarse una medida de amonio en todas aquellas mujeres con encefalopatía postparto.

A pesar de la evidencia anecdótica de embarazos exitosos de mujeres que toman PBA, se recomienda benzoato de sodio como quelante del amonio durante el embarazo por ser una opción potencialmente más segura durante el embarazo.

El embarazo y la lactancia en pacientes con TCU requieren abordar necesidades nutricionales especiales y un estrecho seguimiento de estado metabólico y consumo de proteínas, particularmente durante los 5 días después del parto para garantizar un diagnóstico precoz y tratamiento de la hiperamonemia.

El diagnóstico prenatal puede permitir la interrupción del embarazo de fetos afectados o prepararse para el manejo perinatal. Muestras de vellosidades coriónicas o células de líquido amniótico para realizar estudios genéticos de la enfermedad el método de elección ya que proporciona resultados claros de una manera precoz.

4. NUEVAS TERAPIAS

Los autores refieren en este último bloque que aún sigue siendo un reto el tratamiento de los adultos con TCU y opinan que ha habido pocas novedades en fármacos en los últimos años.

La formulación de glicerol PBA puede haber mejorado la palatabilidad y las propiedades farmacológicas (evita la ingesta de sodio y es un líquido insípido). Los ensayos clínicos sobre este producto han demostrado la misma eficacia que fenilbutirato de sodio.

Ácido carglúmico, que activa CPS1 como el primer paso de conversión de amonio a urea, puede ser útil para los defectos genéticos o en la inhibición bioquímica del N-acetilglutamato sintasa (NAGS). En pacientes adultos diagnosticados con deficiencia de NAGS puede tratarse eficazmente con N-carbamilglutato junto con una dieta baja en proteínas.

La arginasa es una terapia de reemplazo enzimático para ARG1 que está siendo investigado actualmente.

Entre las nuevas terapias emergentes, la terapia génica está convirtiendo en una opción terapéutica disponible. El trasplante de hepatocitos se propone como un puente terapéutico en pacientes en espera trasplante hepático. También terapias con células madre o hipotermia terapéutica. También se está usando óxido nítrico para pacientes con ASLD como potencial agente neuroprotectores.

5. CONCLUSIONES

Los autores concluyen que los TCU son una causa rara pero importante de encefalopatía aguda y puede presentarse por primera vez en la edad adulta. Niveles elevados de amonio en plasma > 100 $\mu\text{mol/L}$ en un paciente sin disfunción renal o hepática terminal deben hacer sospechar en estas enfermedades. Se debe realizar una historia familiar extensa, además de los estudios genéticos necesarios. Se requiere un manejo multidisciplinar de estos pacientes. Se trata de enfermedades tratables, pero puede ser fatal si no se diagnostica o no se trata.

Se necesita más investigación, especialmente en la población adulta donde estas condiciones pueden diagnosticarse tarde.

Finalmente, añadimos un resumen de la Tabla 2 del artículo, donde aparecen las principales publicaciones de casos TCU en adultos. Nosotros nos centraremos en las recomendaciones que se concluyen de ellos.

Tabla 2. TCU de inicio tardío y recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento.

Conciencia sobre TCU
Considerar el diagnóstico de TCU para cualquier adulto que presente coma con hiperamonemia o cambios en el estado mental inexplicables.
Alertar a los Servicios de Urgencias para considerar OTCD en el diagnóstico diferencial de trastornos neurológicos y de comportamiento asociado con hiperamonemia en cualquier edad y en ambos sexos.
Reconocer precozmente estas enfermedades para iniciar rápidamente tratamiento adecuado para prevenir secuelas neurológicas irreversibles.
Factores precipitantes
Considerar la sobrecarga de proteínas debido a la dieta de Atkins como factor que desencadena una crisis de hiperamonemia
Considerar menstruaciones, cortisona, glutamato de sodio en la dieta, tratamientos hormonales de fertilidad hormonales como precipitantes para hiperamonemia aguda en TCU.
Considerar deficiencias de micronutrientes en un paciente desnutrido
Otros precipitantes a considerar son sangrado gastrointestinal, medicamentos, sobrecarga de proteínas o cirugía
Cribado para TCU
Evaluar a los miembros de la familia en riesgo tras diagnosticar un error innato del metabolismo
Tener en cuenta que el mismo defecto genético puede tener diferentes grados de presentación dentro de la misma familia
Establecer el genotipo de TCU puede ayudar para decidir de manera precoz la necesidad de terapia invasiva (trasplante hepático) o terapia conservadora (dieta y medicamentos)
En ausencia pruebas bioquímicas y clínica concluyente, considerar análisis molecular de OTCD, además de una adecuada historia clínica familiar.
Recomendaciones generales
Considerar los TCU como causa de encefalopatía aguda.
Establecer un diagnóstico definitivo en un donante antes de ser considerado para donación de órganos.
Incluir OTCD entre las causas de fallo hepático agudo del adulto y sospecharlo en casos asociados con hiperamonemia grave.
En el caso de potenciales donantes de órganos en muerte encefálica de origen desconocido, se debe maximizar la necesidad de llegar a un diagnóstico, para ello debe determinarse el nivel de amonio en plasma
En todos los pacientes con coma de origen desconocido, una enfermedad metabólica aguda tiene que ser considerada y el amonio plasmático debe ser determinado.
Realizar aminoácidos plasmáticos y ácidos orgánicos en orina, en cambios de comportamiento e hiperamonemia que no puede ser explicado por insuficiencia hepática o fármacos.
Considerar un trastorno metabólico en una paciente que sufre de psicosis posparto.
Realizar aminoácidos plasmáticos y ácidos orgánicos en orina, además de determinación de amonio en toda paciente que presente síntomas neurológicos agudos en el periodo postparto.
Considerar TCU (OTCD, ASSD) en pacientes adultos con insuficiencia hepática de etiología desconocida.
Considerar TCU como posible diagnóstico en cualquier paciente con trastornos neurológico inexplicables, incluso en la edad adulta, especialmente cuando se asocia con un nivel alterado de conciencia, cambios de comportamiento, vómitos, anorexia o un dieta restringida en proteínas autoimpuesta.
Incluir en la historia clínica la ingesta habitual de alimentos, incluyendo la aversión proteica.