

En esta nueva edición de revisiones de nuevos artículos sobre enfermedades de ciclo de la urea, presentamos un estudio transversal sobre afectación hepática en estas enfermedades.

Se realiza una evaluación extensa de un total de 100 pacientes con TCU. Este estudio aporta novedades sobre afectación hepática crónica y también sobre aparición de síndrome metabólico. Es interesante las aportaciones que realiza sobre el estudio histológico sobre los hígados explantados en aquellos pacientes que han sido trasplantados, arrojando nuevos conocimientos sobre la aparición de daño hepático en estas enfermedades.

“Chronic liver involvement in urea cycle disorders”

Giusy Ranucci, Miriam Rigoldi, Giovanna Cotugno, Silvia Maria Bernabei, Alessandra Liguori, Serena Gasperini, Bianca Maria Goffredo, Diego Martinelli, Lidia Monti, Paola Francalanci, Manila Candusso, Rossella Parini, Carlo Dionisi-Vici

J Inherit Metab Dis. 2019;1–10. <https://doi.org/10.1002/jimd.12144>

Revisado por Silvia Chumillas Calzada

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos del ciclo de la urea (TCU) son un grupo de errores innatos de metabolismo que afecta la depuración de nitrógeno endógeno y a la síntesis de arginina. Los TCU pueden presentarse a cualquier edad y se estima una incidencia acumulada de 1: 35,000 a 1: 69.000. Seis enzimas y dos transportadores están involucrados en el ciclo de la urea, y los TCU incluyen déficit de N-acetilglutamato sintasa (NAGSD), déficit de carbamoil fosfato sintetasa 1 (CPSD, MIM # 237300), deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTCF), deficiencia de argininosuccinato sintasa (ASSD-citrulinemia tipo 1), déficit de arginosuccinato liasa (ASLD-aciduria arginosuccínica), deficiencia de arginasa 1 (ARGD), síndrome hiperornitinemia-hiperamoniemia-homocitrulinemia (HHH) y deficiencia de citrina (citrulinemia de inicio neonatal tipo II, citrulinemia de inicio en el adulto tipo II). Los pacientes con un déficit enzimático completo presentan típicamente un coma hiperamoniémico en los primeros días de vida, y la mayoría de los pacientes que sobreviven sufren un retraso grave del desarrollo. En los casos de inicio tardío, la clínica puede aparecer a cualquier edad tras el periodo neonatal con inicio tardío con síntomas variables agudos o crónicos. Los síntomas clínicos a menudo son inespecíficos, pero en la mayoría de los pacientes los signos neurológicos prevalecen seguidos por los psiquiátricos y los hepático-digestivos.

La mejora de las estrategias de tratamiento, principalmente basadas en intervenciones nutricionales y farmacológicas y en casos seleccionados en trasplante de hígado, ha modificado la supervivencia de los pacientes, y el aumento de la esperanza de vida ha demostrado la aparición de nuevas manifestaciones de la enfermedad.

Se han reportado enfermedades hepáticas agudas y crónicas en TCU, a menudo como descripción anecdótica o en series pequeñas de casos. La histopatología hepática comprende esteatosis, fibrosis, cirrosis, acumulación focal y difusa de glucógeno, actividad inflamatoria inespecífica, hepatocitos pálidos o histología normal. Datos obtenidos desde las redes europeas para las enfermedades metabólicas de tipo intoxicación mostraron una mayor incidencia de enfermedad hepática crónica en ASLD, y elevación de transaminasas y de INR elevada en portadoras OTCD y en ASSD, ASLD, ARGD y HHH. Más recientemente, una revisión exhaustiva ha resumido estos informes mostrando de insuficiencia hepática aguda o enfermedad de tipo esteatótico en todos los UCD, con mayor frecuencia observación de insuficiencia hepática aguda en OTCD y de enfermedad hepática crónica en ASLD.

El daño hepático crónico en TCU tiene probablemente un origen multifactorial, pero los mecanismos específicos subyacentes aún no son bien conocidos.

En este estudio, se presentan datos transversales sobre daño hepático crónico asociado a anomalías en metabolismo en una gran cohorte de pacientes con TCU, seguidos por dos centros de referencia en Italia, ampliando el conocimiento actual sobre la historia natural de estas enfermedades a largo plazo

2. PACIENTES Y MÉTODOS

En este apartado los autores detallan de manera exhaustiva el material y métodos utilizado para realizar el estudio. Se resumen los datos más importantes en las siguientes líneas.

Incluimos en el estudio a todos los pacientes con UCD remitidos a Hospital de Niños Bambino Gesù en Roma, Italia y al Departamento de Pediatría del Hospital San Gerardo en Monza, Italia. Todos los pacientes tuvieron un diagnóstico bioquímico inicial basado en el análisis de aminoácidos en plasma (y orina en algunos casos) y en la determinación de ácido eróico en orina. La confirmación diagnóstica se obtuvo por análisis molecular.

Se revisaron los registros médicos de los pacientes para evaluar la función hepática y perfiles metabólicos. Se trata de un estudio transversal en 102 pacientes con TCU en los que se han estudiado parámetros clínicos y de laboratorio y hallazgos en ecografías hepáticas registrados en la última evaluación de seguimiento o antes de la cirugía en 11 individuos sometidos a trasplante de hígado.

Los datos clínicos incluyeron información sobre tratamiento dietético y farmacológico, medidas antropométricas y datos de ecografía hepática.

Los datos de laboratorio incluyeron aspartato (AST) y alanina (ALT) aminotransferasa, gamma-glutamil transferasa (GGT), bilirrubina total y directa, albúmina, INR, alfafetoproteína, ácidos biliares séricos. También se obtuvieron datos de biomarcadores de asociados anomalías metabólicas como glucosa en ayunas, insulina, colesterol total, colesterol LDL y HDL, triglicéridos y ácido úrico. Se calculó la resistencia a la insulina mediante el modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR), derivado de los valores basales de glucosa e insulina.

Se evaluaron las ecografías hepáticas analizando las características principales que incluían la presencia o ausencia de: hepatomegalia o hiperecogenicidad del parénquima hepático; patrón de parénquima hepático no homogéneo; hígado con borde irregular; colelitiasis o barro biliar.

La histopatología estaba disponible del hígado retirado de siete pacientes trasplantados.

La enfermedad hepática crónica se definió por la alteración de las pruebas de laboratorio (es decir, enzimas hepáticas elevadas y/o alfafetoproteína elevada), y/o hallazgos en ecografía, y/o histología hepática, que se mantiene un período de 6 meses.

Se usó t de Student para muestras independientes y prueba de chi cuadrado para comparar datos de diferentes grupos. El análisis comparativo con la prueba ANOVA no incluyó pacientes afectados por CPSD y ARGD considerando el bajo número de la población correspondiente.

Los test de coeficiente de correlación de Pearson y Spearman se utilizaron para probar asociaciones univariadas entre exposiciones y resultados. Para analizar el riesgo relativo para cada grupo para desarrollar afectación hepática, se usó la prueba exacta de Fisher. El nivel significativo para todas las pruebas se estableció en $P < .05$. Este estudio se realizó de acuerdo con las guías de buena práctica clínica (GCP).

3. RESULTADOS

3.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se realizó un estudio transversal sobre la afectación hepática crónica a largo plazo en 102 pacientes con TCU (mediana de edad en la última evaluación 22 años, rango 1-70), seguidos por una mediana tiempo de 15 años (rango 1-54). En la serie de pacientes incluyeron dos sujetos con CPSD, 23 mujeres heterocigotas sintomáticas con OTCD, 13 hombres con OTCD, 23 con ASSD, 28 con ASLD, dos con ARGD y 11 con síndrome de HHH. En 89 de 102 pacientes el diagnóstico se realizó tras la sospecha clínica, 10 pacientes fueron identificados por cribado neonatal (cinco ASSD, tres ASLD, dos hombres con OTCD) y tres por estudio familiar (un ASLD, un hombre con OTCD, un HHH). La cohorte de pacientes no incluyó casos con NAGSD y deficiencia de citrulina. La tabla 1 resume características basales de la población de pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente en los niveles de amonio y glutamina en las diferentes enfermedades, con un control metabólico adecuado en todos ellos. Aunque no hubo diferencias en la ingesta diaria de proteínas, las mujeres con OTCD tenían una dieta más restrictiva en relación con el peso medio. En cuanto a los tratamientos utilizados, no hubo diferencias en la dosis media de quelantes del amonio, ni en los suplementos de arginina y citrulina entre pacientes tratados en diferentes grupos. Once pacientes fueron sometidos a trasplante hepático: dos CPSD con inicio neonatal (edad al trasplante 8 meses y 9,8 años), dos mujeres con OTCD (edad al trasplante 11,5 y 26 años), un varón con OTCD con inicio neonatal (edad a trasplante 3,5 años), dos ASSD (edad al trasplante 3 y 3.8 años), y cuatro ASLD (edad al trasplante 2,5; 4; 5,8 y 12 años) todos con inicio neonatal. La indicación para el trasplante de hígado fue un control metabólico deficiente en 10/11 pacientes e insuficiencia metabólica crónica asociada con inestabilidad metabólica moderada en el paciente ASLD trasplantado a la edad de 12 años.

3.2 BIOMARCADORES HEPÁTICOS

En general, el 64% de los pacientes presentó algún tipo de alteración hepática de manera crónica. Los pacientes con ASLD (90%, $P = .001$) y síndrome HHH (81%, $P = .04$) presentaron mayor riesgo de desarrollar enfermedad hepática crónica en comparación con otros UCD. En pacientes con ASSD y OTCD la prevalencia enfermedad hepática varió del 38% al 57%, respectivamente.

Los niveles plasmáticos de transaminasas (AST, $P < .0001$; ALT, $P < .0001$) y gamma-GT (GGT, $P = .003$) fueron significativamente mayores en pacientes afectados por ASLD que en otros trastornos (Figura 1).

En cuanto a la alfa-fetoproteína, ocho de 11 pacientes con síndrome HHH (73%), sin presentar lesiones hepáticas focales en la ecografía, tenían niveles elevados. En general, en los niveles de alfa-fetoproteína del síndrome HHH fueron significativamente mayores que en otros trastornos ($P = .004$) (Figura 1D). No se encontró relación entre alfa-fetoproteína con otros parámetros hepáticos, incluidos los ácidos biliares séricos.

En cuanto a INR, albúmina y bilirrubina, los valores fueron normales en todos los pacientes sin diferencias entre individuos trastornos (Figura S1). Tres pacientes con OTCD, ASLD y síndrome HHH, e hiperbilirrubinemia tuvieron coleditiasis en el examen de ultrasonido abdominal. Los ácidos biliares séricos resultaron elevados en 37% del total.

Los estudios ecográficos mostraron anomalías hepáticas en 51 de 84 (61.7%) pacientes. La tasa más alta de hallazgos anormales fue detectada en pacientes con ASLD.

Los pacientes con síndrome de HHH también tenían alta frecuencia de hallazgos en con hepatomegalia en 60%, parénquima hepático no homogéneo en 40% y parénquima hepático hiperecoico, borde hepático anormal y colelitiasis en 20%, respectivamente. Los pacientes con OTCD mostraron una alta tasa de hiperecogenicidad hepática.

3.3 BIOMARCADORES ASOCIADOS CON ALTERACIONES METABÓLICAS

Entre los pacientes con TCU, aquellos con ASLD mostraron niveles más altos de triglicéridos y ácido úrico ($P < .0001$). Otros biomarcadores del síndrome metabólico, como colesterol total, insulina, y la glucosa en sangre en ayunas no mostraron diferencias significativas entre grupos de enfermedades.

En cuanto a la resistencia a la insulina, el índice HOMA fue superior a 2.5 en el 38% de los pacientes. Sin embargo, no hubo correlación entre el índice HOMA y el IMC, lo que indica que la resistencia a la insulina no estaba relacionada con el sobrepeso o la obesidad.

Se observó un índice HOMA anormal en el 40% de los pacientes con ASLD, en el 38% del síndrome HHH y en el 29% de las mujeres con OTCD. Curiosamente, los ocho pacientes con ASLD que presentaban un índice HOMA anormal también tenían hipertrigliceridemia, hiperuricemia y el hígado hiperecoico en la ecografía. Aunque cumple los criterios diagnósticos del síndrome metabólico, solo uno de ocho pacientes tenía también un $IMC > 1$, lo que demuestra que la mayoría de los pacientes tenía un síndrome metabólico no relacionado con sobrepeso u obesidad.

3.4 FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA

Los principales factores de riesgo para presentar hepatopatía crónica fueron la aparición neonatal de la enfermedad ($P = .012$), el uso combinado de quelantes del amonio, benzoato y fenilbutirato ($P = .0003$) e hipertrigliceridemia ($P = .0003$).

3.5 HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

La histología hepática estuvo disponible en siete de 11 trasplantados pacientes, cuatro ASLD, un CPSD, un OTCD masculino y otro mujer. En los cuatro pacientes con ASLD (edad media al trasplante 4,3 años, rango 2,4-12), el hígado explantado se encontraba aumentado de tamaño (Figura 4^a) mostró una nodularidad difusa y poco limitada con septos fibrosos delgados, que se extienden desde los tractos portales hacia el parénquima, sin conexión con otros tractos o venas hepáticas, cumpliendo los criterios diagnósticos cirrosis septal incompleta (Figura 4B). A mayor aumento, los hepatocitos eran grandes y pálidos con bordes celulares aumentados (Figura 4C).

En el paciente con CPSD (edad al trasplante de 9 años) y el paciente con OTCD masculino (edad al trasplante 3 años) también mostraron histología hepática con diagnóstico compatible con cirrosis septal incompleta (Figura 5A). En la paciente OTCD mujer (edad al trasplante de 11 años) se encontraron áreas con aumento de glucógeno pero con estructura hepática conservada.

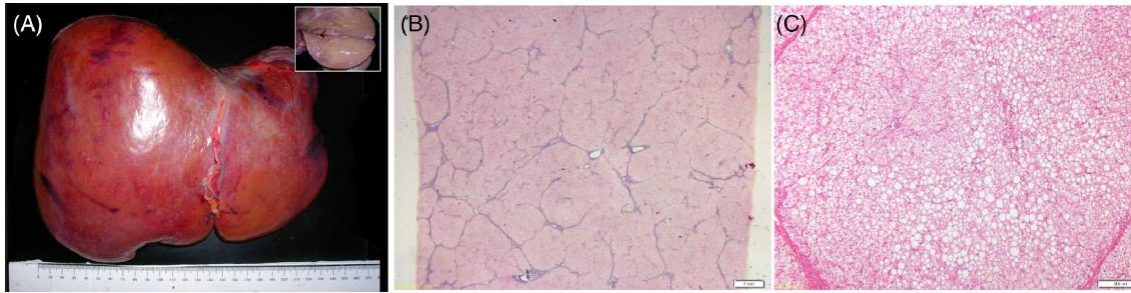
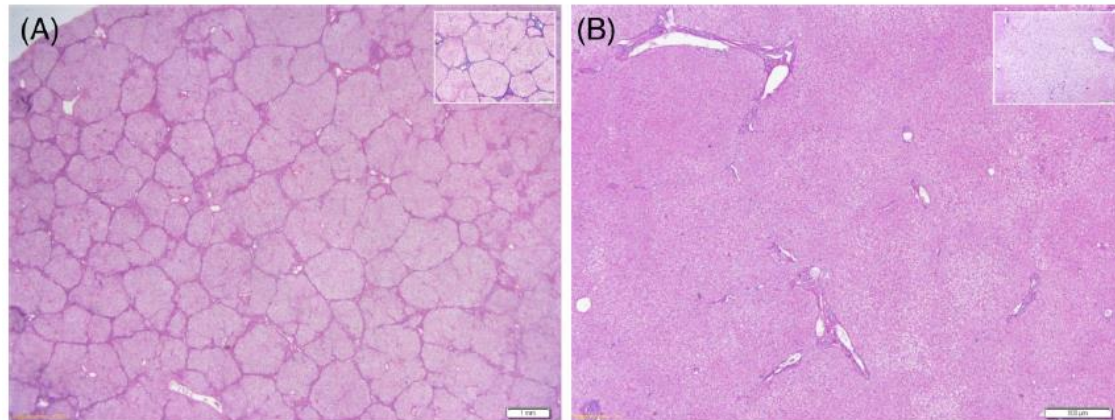


Figura 4A, 4B y 4C



Figuras 5A y 5B

4. DISCUSIÓN

Los autores nos muestran una gran cohorte de más de 100 pacientes afectados de diferentes TCU con información sobre la afectación hepática crónica y anomalías del metabolismo asociado registradas en la última evaluación de seguimiento.

Los autores reconocen que una posible limitación de este artículo es que se trata de un estudio transversal, que potencialmente puede hacer más difícil la plena comprensión del desarrollo de hepatopatía crónica en estos pacientes.

Se observó una afectación hepática crónica en más de 60% pacientes, siendo significativamente mayor en pacientes con ASLD y síndrome HHH. Las pruebas bioquímicas mostraron una elevación significativa de transaminasas y GGT en ASLD, y de alfafetoproteína en el síndrome de HHH en comparación con otros TCU. También aparecieron alteraciones ecográficas más pronunciadas en estas dos enfermedades, que incluían principalmente hepatomegalia, aumento de la ecogenicidad hepática, parénquima hepático no homogéneo y borde irregular del hígado.

En los pacientes trasplantados el hallazgo histopatológico más frecuente fue cirrosis septal incompleta. Su patogénesis aún se desconoce y se ha propuesto la contribución de alteraciones en el flujo sanguíneo al parénquima, que promueve la atrofia y el daño hepatocelular. Todos los pacientes trasplantados de ASLD, mostraron un perfil histopatológico hepático similar a diferentes edades, haciendo improbable la correlación entre la edad o el tiempo de exposición a la enfermedad y grado de fibrosis, como anteriormente se había sugerido. En conjunto, parece que ASLD los pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar una cirrosis incompleta pero la progresión del daño hepático es en general lenta. Otros hallazgos histopatológicos, ya

reportados en TCU, incluyeron depósitos de glucógeno focal y / o difuso, esteatosis macrovescicular y agregados inflamatorios leves.

Las causas de la toxicidad hepática siguen siendo en gran parte desconocidas, y se han propuesto varios mecanismos para la formación de lesiones hepáticas crónicas en los TCU. Estas causas pueden incluir toxicidad directa de metabolito, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, metabolismo anormal del óxido nítrico y activación de autofagia. Erez et al. demostraron que ASLD afecta al ensamblaje del complejo multienzimático que contiene la NO sintasa, que conduce a una deficiencia sistémica de NO. Dado el papel fundamental del NO en varios procesos fisiológicos (p. ej., vasodilatación, regulación de la microcirculación, neurotransmisión, inflamación), su deficiencia sistémica puede estar involucrado en varios síntomas relacionados con la enfermedad, como neurodegeneración, hipertensión arterial, diarrea crónica, y también puede ser perjudicial para el funcionamiento de los hepatocitos. En particular, las perturbaciones endoteliales NOS y la biodisponibilidad reducida de NO se ha asociado recientemente a esteatohepatitis no alcohólica y síndrome metabólico. Por lo tanto, como se observó en los pacientes con ASLD reportados por los autores, la hepatopatía crónica y las alteraciones bioquímicas encontradas típicas del síndrome metabólico es probable que se asocie a esta vía celular. Algunas características del síndrome metabólico se observaron también en otros TCU pacientes con IMC normal.

La causa de la enfermedad hepática crónica en el síndrome de HHH puede deberse a otros mecanismos. Mutaciones en el gen ORNT1 afecta al transporte de ornitina a través de la membrana mitocondrial interna, causando acúmulo de ornitina en el citosol y su agotamiento en las mitocondrias. Como resultado, la ornitina no está disponible como sustrato para la ornitina transcarbamilasa, que conduce a la disfunción del ciclo de la urea y la hiperamonemia.

La disponibilidad de ornitina mitocondrial también puede afectar a la homeostasis mitocondrial causando estrés oxidativo. Además, en comparación con otros TCU, los pacientes con HHH presentaron elevación significativa de alfa-fetoproteína. Además del carcinoma hepatocelular, elevaciones en suero AFP se pueden ver también en pacientes con hepatitis aguda, enfermedades hepáticas crónicas, cirrosis, tumores de células germinales. En pacientes con trastornos hepáticos crónicos, el nivel de AFP puede reflejar actividad necroinflamatoria y puede estar asociada con elevación en los niveles séricos de transaminasas.

En cuanto a los factores que contribuyen a la enfermedad hepática crónica en TCU, los autores refieren que el inicio de la enfermedad en periodo neonatal y el uso de quelantes del amonio se asociaron con un mayor riesgo, lo que sugiere que la afectación hepática puede estar influenciada por la gravedad de la enfermedad. El análisis estadístico también mostró que los niveles de las transaminasas se correlacionaron con triglicéridos, ácido úrico y colesterol HDL. De hecho, los niveles de triglicéridos se relacionaron directamente con dosis de arginina, un resultado concordante con el informe de Nagamani et al. que mostró que las dosis altas de arginina conducen a un aumento en el plasma argininosuccinato y de transaminasas.

En resumen, este estudio destaca la frecuencia con la que la enfermedad hepática crónica aparece en ASLD y síndrome HHH, con signos de síndrome metabólico en ASLD, que se asocia más comúnmente a una acumulación de glucógeno hepático en lugar de esteatosis, lo que indica que la conexión entre el síndrome metabólico y hepatopatía no está necesariamente asociada a la infiltración de hígado graso, e indicando que mecanismos complejos pueden contribuir a daño hepático a largo plazo en los TCU.