

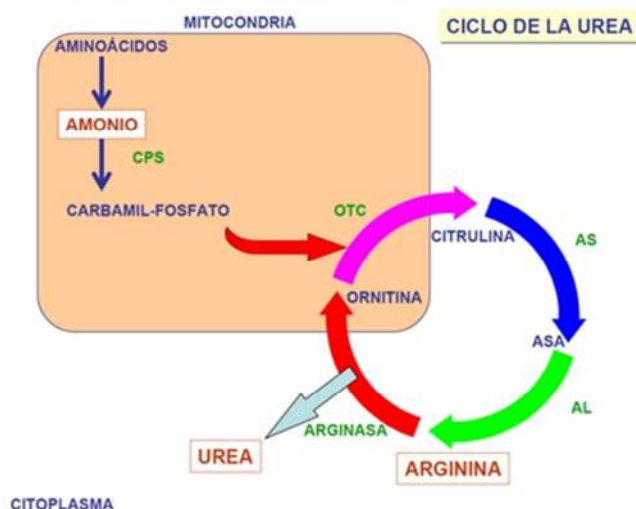
CITRULINEMIA

¿QUÉ ES LA CITRULINEMIA CLÁSICA O TIPO 1?

La **citrulinemia clásica** (o tipo 1, CTNL1) es un defecto del ciclo de la urea, causado por mutaciones en el gen **ASS1** que dan lugar a la deficiencia de la enzima argininsuccinato sintetasa (ASS). Esto implica que el amonio y otros compuestos intermedios del ciclo de la urea se acumulen en la sangre de los pacientes y causen manifestaciones neurológicas.

¿QUÉ ES EL CICLO DE LA UREA?

El ciclo de la urea es un conjunto de reacciones enzimáticas cíclicas que sirven para eliminar el amonio que se produce en la degradación de los aminoácidos y otros compuestos nitrogenados. El amonio es un compuesto muy tóxico para el cerebro y mediante dichas reacciones cíclicas se convierte en urea, que no es tóxica y se elimina fácilmente por la orina.



¿QUÉ FUNCIÓN TIENE LA ENZIMA ARGININOSUCCINATO SINTETASA (ASS)?

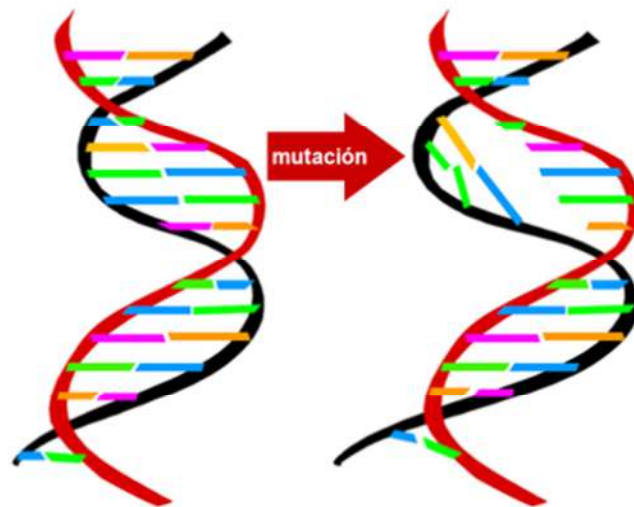
La enzima ASS es la tercera del ciclo de la urea y su función es transformar citrulina en ácido argininsuccínico (ASA), dos compuestos intermedios del ciclo.

¿QUÉ OCURRE EN LA DEFICIENCIA DE LA ENZIMA ARGININOSUCCINATO SINTETASA?

Cuando el ciclo de la urea no funciona de forma correcta porque existe una deficiencia de ASS se produce una hiperamonemia (exceso de amonio) y una acumulación de citrulina (compuesto previo al bloqueo enzimático). Estas alteraciones metabólicas tienen consecuencias patológicas.

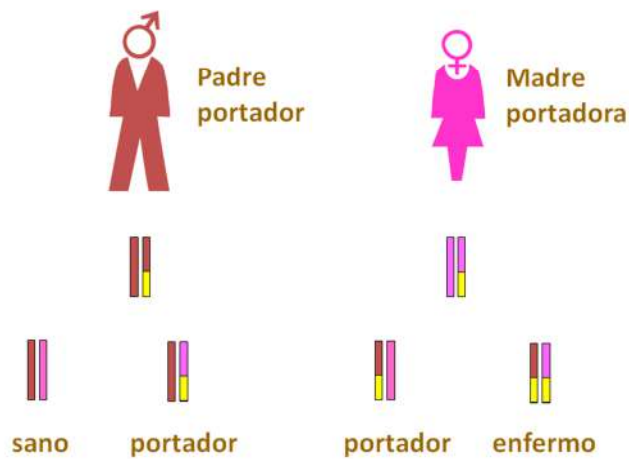
¿POR QUÉ SE PRODUCE UNA DEFICIENCIA DEL ARGININA SUCCINATO SINTETASA?

Cada una de las reacciones del metabolismo que van a dar lugar a los compuestos que forman nuestro cuerpo está determinada genéticamente (codificada). Todos heredamos de nuestros padres la información correcta o alterada que determina que se realice cada una de las reacciones del metabolismo. Si heredamos una información errónea o parcialmente alterada, aquel punto concreto funcionará mal y se puede llegar a producir un error congénito del metabolismo. La deficiencia de la enzima ASS se produce por mutaciones (cambios estables y heredables) en el gen ASS1 que codifica la enzima.



La deficiencia de ASS es una alteración genética de herencia autosómica recesiva, lo que significa que los padres suelen ser portadores de una mutación en el gen sin presentar síntomas. Si ambos padres transmiten la mutación al niño, éste presentará la una citrulinemia, con las consecuentes manifestaciones clínicas.

Herencia autosómica recesiva



MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA CITRULINEMIA TIPO 1



Los niños que nacen con una citrulinemia tipo 1 (no diagnosticados ni tratados) no pueden metabolizar el amonio que se produce en la degradación de las proteínas de la leche que ingieren y éste se acumula en sangre causando síntomas de hiperamonemia más o menos grave a los pocos días de vida. Los síntomas incluyen (somnolencia, falta de apetito, irritabilidad y vómitos). Aparece una debilidad muscular falta de tono (hipotonía) o exceso de tono (hipertonía), problemas respiratorios, convulsiones y dificultades para mantener la temperatura corporal. Si no son tratados urgentemente, se puede producir un edema cerebral y coma, con consecuencias fatales.

Existen otras formas de citrulinemia tipo 1 más leves, causadas por mutaciones suaves que dan lugar a deficiencias parciales de la enzima ASS. Los síntomas son más tardíos y leves, e incluyen: retraso del crecimiento, problemas de comportamiento y aprendizaje, dolor de cabeza, vómitos, somnolencia, falta de apetito, trastornos del lenguaje, ataxia.

DIAGNÓSTICO DE LA CITRULINEMIA

El diagnóstico de citrulinemia se puede sospechar por las elevadas concentraciones de amonio y citrulina y glutamina en sangre, en un paciente con la clínica concordante.

El estudio enzimático (deficiencia de ASS en biopsia hepática o cultivo de fibroblastos) y genético (mutaciones en el gen ASS1) confirman el diagnóstico.

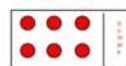
Actualmente, la citrulinemia tipo 1 se puede diagnosticar también mediante los programas de detección neonatal midiendo la citrulina por espectroscopía de masas en tándem. La detección temprana es importante para iniciar un tratamiento de urgencia que prevenga la hiperamonemia con el consecuente daño neurológico.

Diagnóstico de citrulinemia tipo 1



¿Sospecha clínica? ← hiperamonemia

¿Diagnóstico precoz? ←



Estudio bioquímico



Estudio genético



TRATAMIENTO DE LA CITRULINEMIA

El diagnóstico de citrulinemia con elevada concentración de amonio debe ir seguido de un tratamiento de urgencia para eliminar el exceso de amonio de la sangre que puede amenazar su vida y desarrollo neurológico posterior debido a su neurotoxicidad. Esto se puede realizar mediante diálisis, si los valores de amonio son muy elevados.

Como tratamiento a largo plazo, se deben reducir las proteínas naturales de la dieta (leche materna o artificial), sustituyéndolas en parte por suplementos dietéticos (fórmula con aminoácidos esenciales y arginina, suplementos calóricos), según la edad y estado clínico, ya que los aminoácidos son esenciales para la formación de proteínas que requiere el niño para su desarrollo.

Existen además tratamientos (compuestos quelantes) que ayudan a mantener el amonio controladamente bajo, como el benzoato y el fenilbutirato. Los compuestos resultantes (hipurato y fenilacetil glutamato, respectivamente) se eliminan fácilmente por la orina contribuyendo así a la eliminación de grupos amino- de ambos aminoácidos.

Tratamientos de la citrulinemia

Eliminación de Nitrógeno de dos aminoácidos comunes mediante **compuestos quelantes**

Glicina + benzoato → **Hipurato**

Glutamina + fenilbutirato → **Fenilacetil glutamato**

El hipurato y el fenilacetil glutamato se eliminan por la orina



Actualmente, existe la posibilidad de trasplante hepático en aquellos pacientes de difícil manejo clínico por frecuentes descompensaciones metabólicas.



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, España
Tel: +34 93 253 21 00

<https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org>

© Hospital Sant Joan de Déu Barcelona. Todos los derechos reservados.