

Caso clínico

Encefalopatía hiperamoniémica; valoración y manejo nutricional a propósito de un caso

R. Oliva Rodríguez¹, Y. Suleiman Martos², J. L. Pereira Cunnil¹, P. Serrano Aguayo¹, C. García Alfaro³ y P. P. García Luna¹

¹Unidad de Nutrición. Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. ³Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Resumen

El déficit de Ornitintranscarbamilasa (OTC) es un trastorno del ciclo de la urea ligado al cromosoma X. Se manifiesta en el varón como hiperamoniemia severa en los primeros días de vida. En la mujer la enfermedad es más leve. Diversas situaciones pueden provocar una descompensación con hiperamoniemia que puede ser letal o provocar daños neurológicos permanentes. Presentamos una mujer de 36 años que ingresó para cirugía y que sufrió una descompensación coincidiendo con infección de la herida quirúrgica. La hiperamoniemia provocó un deterioro neurológico con disminución del nivel de conciencia, tetraparesia y disfagia neurógena. Con tratamiento, que consistió en dieta hipoproteica, quelantes de amonio y medidas dialíticas, se consiguió controlar la hiperamoniemia y mejorar el estado neurológico. Este caso ilustra la importancia del soporte nutricional especializado de los pacientes con trastornos del ciclo de la urea en el ámbito hospitalario por darse frecuentemente situaciones que favorecen las descompensaciones.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:303-305)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5493

Palabras clave: Déficit de OTC. Hiperamoniemia. Adulto.

HYPERAMMONEMIC ENCEPHALOPATHY; NUTRITIONAL ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF A CASE

Abstract

OTC deficiency is a disorder of the urea cycle X-linked. It is manifested in men as severe hyperammonemia in the first days of life. In women the disease is milder severity. Various conditions cause decompensation with hyperammonemia. It could be fatal or cause permanent neurological damage. We report a 36 years old woman admitted for surgery, she suffered a decompensation in conjunction with surgical wound infection. Hyperammonemia caused neurological deterioration with decreased level of consciousness, tetraparesis and neurogenic dysphagia. The treatment consisting of low-protein diet, ammonium chelating drugs and dialytic measures, was effective in controlling hyperammonemia and improving neurological status. This case illustrates the importance of nutritional support of patients with disorders of the urea cycle in the hospital because the decompensations are more frequent here.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:303-305)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5493

Key words: OTC deficiency. Hyperammonemia. Adult.

Introducción

El ciclo de la urea es una ruta metabólica que transforma el nitrógeno procedente de la degradación de las proteínas en urea, soluble y menos tóxica. Para sintetizar la urea se necesitan 6 enzimas: N-Acetilglutamato sintetasa (NAGS); carbamilo fosfato sintetasa (CPS), ornitín transcarbamilasa (OTC), argininosuccínico sintetasa (ASS), argininosuccínico liasa (ASL) y arginasa

(ASA). El déficit de alguna de estas enzimas causan los trastornos del ciclo de la urea. En todos los casos, excepto en el déficit de arginasa se produce una hiperamoniemia que pone en peligro la vida y puede causar daños neurológicos permanentes.

El conocimiento de estas enfermedades, de las causas que pueden precipitar las descompensaciones y del adecuado manejo en la fase aguda es fundamental para minimizar consecuencias fatales.

Correspondencia: Rosario Oliva Rodríguez.

Hospital Universitario Virgen del Rocío.

C/Manuel Siurot, s/n.

41013 Sevilla. España.

E-mail: ros_oliva@hotmail.com

Recibido: 19-IX-2011.

Aceptado: 21-IX-2011.

Exposición del caso

Mujer de 36 años que ingresó para intervención quirúrgica de una lesión en 4º ventrículo cerebral sugestiva de tumor desmoide.

Fue diagnosticada a los 6 años de hiperamoniemia congénita que se confirmó en la edad adulta mediante estudio genético, presentando déficit de OTC por mutación heterocigota 407 A > 7 en el cromosoma X. Entre los antecedentes familiares destacaba la muerte de tres hermanos varones en los primeros días de vida por hiperamoniemia. Dos hermanas vivían sanas.

El tratamiento domiciliario consistía en medidas dietéticas con restricción proteica y suplementación de L-arginina. Un año antes del ingreso inició tratamiento con fenilbutirato sódico por hiperamoniemia a pesar de medidas dietéticas. Se mantenía estable sin descompensaciones graves en los últimos años.

A los 36 años se realizó una Resonancia Magnética craneal detectándose incidentaloma en 4º ventrículo compatible con tumor desmoide. A pesar de que se encontraba asintomática se decidió intervención quirúrgica para extirpar la lesión.

A su ingreso presentaba buen estado general, la exploración neurológica y los niveles de amonio eran normales con dosis de 1,5 g/día de fenilbutirato sódico.

Se intervino mediante craneotomía posterior sin complicaciones. La anatomía patológica informó que la lesión se trataba de un quiste epidermoide.

La evolución tras cirugía fue inicialmente buena, sin embargo, al quinto día postoperatorio, comenzó con inquietud que progresó a agitación, desorientación temporoespacial y temblor intencional. En el examen físico se detectaron signos de infección de la herida quirúrgica y la analítica urgente mostró hiperamoniemia de 114 mcmol/l (Valores de referencia (6.5-53 mcmol/l)). Con diagnóstico de encefalopatía hiperamoniémica, fue trasladada a Cuidados Intensivos (UCI). Se inició tratamiento con fenilbutirato sódico en dosis de 940 mg/g 7,5 g/12 h y benzoato sódico 7,5 /8 h por sonda nasogástrica y l-arginina intravenosa. En cuanto al soporte nutricional se administró nutrición parenteral a base de glúcidos y lípidos, y posteriormente nutrición enteral hipoproteica a través de SNG.

La amoniemia fue aumentando a pesar del tratamiento médico hasta alcanzar 210 mcmol/l, iniciando entonces hemodiálisis y hemofiltración.

La evolución en UCI fue tórpida debido al difícil control de la hiperamoniemia (valores hasta 912 mcmol/l). La infección de la herida quirúrgica se resolvió con antibioterapia pero la paciente se complicó con una infección respiratoria por *Acinetobacter Baumani* y requirió traqueotomía percutánea para ventilación.

Tras dieciséis días en la UCI con el soporte antes comentado, la paciente estabilizada, aunque con importante deterioro neurológico, fue trasladada a la Unidad de Nutrición para continuar tratamiento. En el examen neurológico, respondía tan sólo a órdenes sencillas y presentaba una tetraparesia residual con disfagia neurológica. La amoniemia estaba controlada con cifras en torno a 50 mcmol/l.

Debido a la disfagia neurológica y para asegurar la ingesta adecuada se realizó Gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) para nutrición enteral administrándose

formula enteral hipoproteica con suplementos de aminoácidos esenciales (Suplena®, Laboratorios Abbott) por gastrostomía, según requerimientos calóricos por peso ajustado según Harris-Benedict, ajustando el Factor de Actividad y el Factor de Estrés por la Fórmula de Long.

A los pocos días del traslado sufrió una nueva descompensación hiperamoniémica debido a una reinfección respiratoria que se trató de forma conservadora decidido conjuntamente con la familia. Se instauró tratamiento antibiótico y se mantuvo tratamiento quelante del amonio con fenilbutirato y benzoato sódico. Debido al tratamiento con quelantes del amonio se produjo hipopotasemia e hipernatremia que fueron tratadas con sueroterapia, potasio y espironolactona.

Con dicho tratamiento la evolución general y neurológica fue favorable, con mejoría del nivel de relación y de la disfagia, permitiendo un manejo ambulatorio mediante tratamiento dietético y farmacológico, aunque en situación de dependencia para las actividades básicas de la vida diaria.

Al alta se instauró programa de Nutrición Enteral Domiciliaria (NED) a través de la gastrostomía, previa enseñanza en el manejo de la NED al marido de la paciente. Siguió revisiones en consulta de Nutrición, manteniendo estabilidad clínica y analítica. Aumentó su nivel de autonomía, llegando a deambular por sí misma.

Desafortunadamente a los pocos meses del alta la paciente presentó una sepsis urinaria grave, no respondió al tratamiento intensivo y falleció. Durante este ingreso la paciente mantuvo amoniemias normales.

Discusión

El déficit de OTC es el trastorno del ciclo de la urea más frecuente. De herencia ligada al cromosoma X, en el varón la enfermedad se manifiesta como hiperamoniemia severa en los primeros días de vida mientras que en la mujer se presenta de forma más larvada.

En la edad adulta los requerimientos proteicos son estables y bajos, y es relativamente fácil mantener a los pacientes en un balance nitrogenado neutro¹. No obstante existen circunstancias que pueden desencadenar una descompensación²; bien por aumento del catabolismo proteico (dietas bajas en proteínas³, enfermedades febriles, infecciones, cirugía mayor o dosis altas de corticoides⁴), por aumento de la absorción de productos nitrogenados (dietas ricas en proteínas y hemorragias digestivas) o por inhibición del ciclo enzimático (el valproato de sodio inhibe a la enzima Carbamilfosfato sintetasa⁵).

Los daños neurológicos se relacionan con la duración de la hiperamoniemia, por tanto el tratamiento ha de ser instaurado rápidamente.

El objetivo del tratamiento en la descompensación aguda es disminuir la hiperamoniemia mediante la restricción proteica, fármacos quelantes del amonio y medidas dialíticas si se precisan, asegurando una ingesta

energética adecuada con fuentes no proteicas para evitar el catabolismo proteico endógeno⁶. Es importante mantener adecuada hidratación con sueros glucosados, ya que la hipoperfusión tisular puede aumentar el catabolismo proteico e incrementar la amoniemia. Hay que ajustar los fluidos cuidadosamente ya que la sobrehidratación también puede aumentar el edema cerebral producido por la hiperamoniemia.

Inicialmente es necesario eliminar las proteínas de la dieta, mientras tanto se recomienda administrar glucosa y lípidos por vía parenteral para aportar los requerimientos energéticos. La dieta exenta de proteínas se mantendrá no más de 24-48 horas con el fin de evitar el catabolismo proteico endógeno. Se instaurará nutrición Enteral con dieta hipoproteica con aminoácidos esenciales a través de sonda nasogástrica (SNG). Debido al frecuente deterioro neurológico que presentan estos pacientes, en muchos casos con disfagia neurógena y bajo nivel de conciencia, deberá valorarse la realización de una GEP para alimentación si se prevé nutrición enteral por SNG de forma prolongada.

En la fase aguda, es necesario administrar fármacos quelantes del amonio. Se administra un combinado de fenilacetato de sodio y benzoato sódico iv (Ammonul[®]) en dosis de carga de 55 ml/m² y posteriormente la misma dosis de mantenimiento en infusión continua en 24 horas. Disminuye el amonio al crear rutas alternativas para la excreción de los precursores de nitrógeno. El fenilacetato se combina con glutamina y forma fenilacetilglutamina y el benzoato se une a la glicina y forma hipurato. Estos productos son solubles y se eliminan por la orina. Tan pronto como sea posible se usará la vía oral o enteral para su administración. En nuestro caso fue la vía que se usó ya que disponíamos de SNG. Las dosis usadas en adultos son: Benzoato sódico 250-700 mg/kg/día y Fenilbutirato sódico en combinación 250 mg/kg/día. Los efectos adversos ocurren en aproximadamente la mitad de los pacientes y son mayoritariamente metabólicos (hipernatremia, hipokaliemia y acidosis) y alteraciones del sistema nervioso central (edema cerebral, convulsiones, coma y deficiencia mental)⁷.

Los trastornos del ciclo de la urea, excepto el déficit de arginasa, impiden la síntesis de arginina, convirtiéndose en un aminoácido esencial⁸. El déficit de arginina aumenta el catabolismo y además en el déficit de OTC la arginina es necesaria para sintetizar intermediarios solubles del ciclo de la urea, resultando una elimina-

ción adicional de amonio, por lo que es necesario suplementarlo.

Cuando los niveles de amonio persisten elevados a pesar la terapia médica, como ocurrió en nuestro caso, o inicialmente son superiores a 350-400 mcmol/L se requiere hemodiálisis, ya que es la medida más efectiva para disminuir la amoniemia⁹. No ha demostrado beneficio con niveles de amonio por debajo de 200 mcmol/L, por lo que cuando se alcanza esta cifra, debe suspenderse.

En nuestro caso, el soporte nutricional permitió la normalización de la amoniemia. La GEP logró controlar en su domicilio la ingesta calórica, proteica y la administración de los fármacos quelantes, permitiendo la rehabilitación neurológica de la paciente.

En este tipo de pacientes, la prevención de las descompensaciones y el manejo nutricional y farmacológico adecuados permitirán prevenir las graves secuelas neurológicas que acompañan a la encefalopatía hiperamoniémica.

Referencias

1. Brendan Lee, MD, Rani H. Singh, William J. Rhead, et al. Considerations in the difficult-to-manage urea cycle disorder patient. *Crit Care Clin* 2005; 21: S19-S25.
2. Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004; 81 (Suppl.): S86-91.
3. Ben-Ari Z, Dalal A, Morry A, Pitlik S, Zinger P, Cohen J, Fattal I, Galili-MOSberg R, Tessler D, Gershoni Baruch R, Nuoffer JM, Largiader CR, Mandel H. Adult-onset ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency unmasked by the Atkins' diet. *Journal of Hepatology* 2010; 52: 292-295.
4. Atiq M, Holt AF, Safdar K, Weber F, Ravinuthala R, Jonas ME, Neff GW. Adult onset urea cycle disorder in a patient with presumed hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 (2): 213-214.
5. Dealberto MJ. Valproate-induced hyperammonaemic encephalopathy: review of 14 cases in the psychiatric setting. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 330-337.
6. Rani H. Singh, William J. Rhead, Wendy Smith. Nutritional management of urea cycle disorders. *Crit Care Clin* 2005; 21: S27-S35.
7. Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med* 2007; 356 (22): 2282-92.
8. Kline JJ, Hug G, Schubert WK, Berry H. Arginine deficiency syndrome. Its occurrence in carbamyl phosphate synthetase deficiency. *Am J Dis Child* 1981; 135 (5): 437-42.
9. Schefer F, Straube E, Oh J, Mehls O, Mayatepek E. Dialysis in neonates with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (4): 910.