

Anexo XX. Citrulinemia tipo I (CIT I)

Protocolo de Cribado

Nombre de la prueba: Cuantificación de citrulina (CIT). La Cit no es marcador específico ni patognomónico de la CIT I, por lo que se han incorporado otros marcadores y ratios como Cit/Phe, Cit/Arg, Ala/Cit.

Método analítico: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

Limitaciones de método:

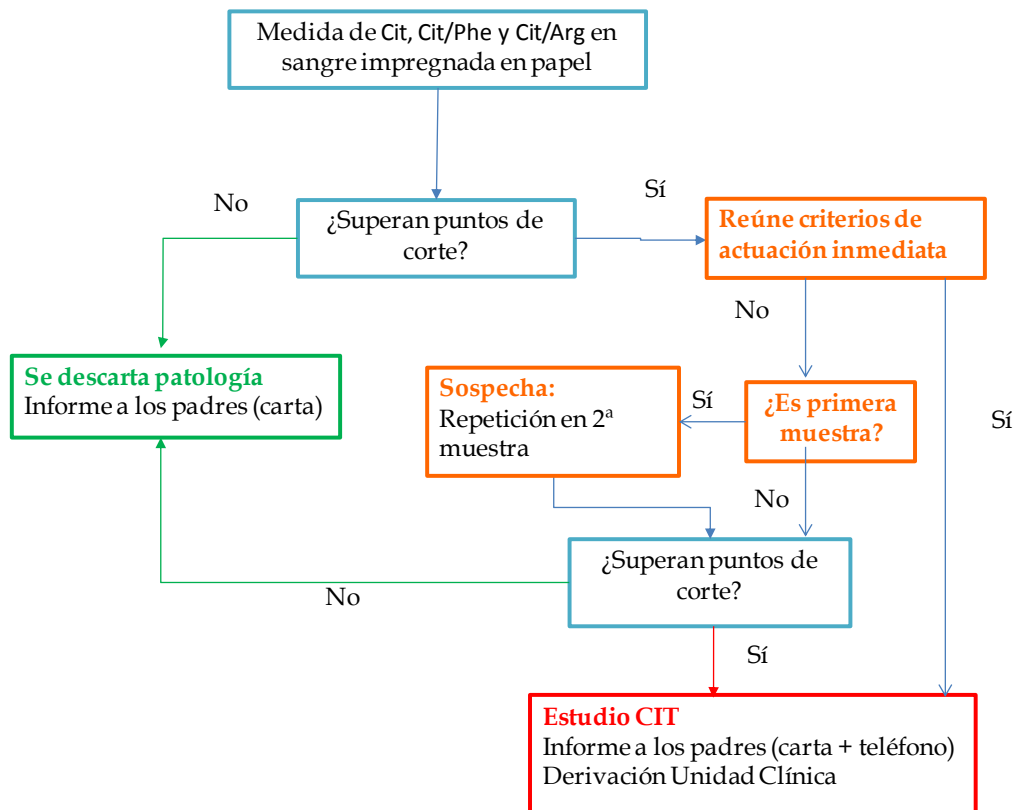
Falsos positivos: No se han reportado otros factores, además de los propios del procedimiento de cribado neonatal.

Puntos de corte:

- Cit: 30,52 μ M ; Cit/Arg: 5,12; Cit/Phe: 0,47 ; Ala/Cit: 26,65; Orn/Cit: 24,75

Los puntos de corte se revalúan periódicamente de acuerdo con los protocolos del laboratorio, estableciendo conforme a dicha evaluación, los umbrales de repetición de test (p99,5) y de prueba del talón (p99,9).

Algoritmo:



Protocolos de Confirmación Diagnóstica e Intervención Inicial

Método de Diagnóstico de confirmación:

Nombre de la prueba y espécimen utilizado:

- Cuantificación de aminoácidos en plasma y orina mediante cromatografía de intercambio iónico (CIO). En pacientes de citrulinemia tipo I se observarán niveles muy elevados de citrulina. El ácido argininosuccínico estará ausente y la arginina y ornitina presentarán concentraciones en el rango de bajo a normal. Pueden estar elevados los aminoácidos lisina, glutamina, alanina como marcadores de hiperamonemia.
- La cuantificación de los ácidos orgánicos en orina puede ser normal, pero podría detectarse ácido orótico, especialmente en episodios de crisis.
- Otras pruebas:
 - Amonio en plasma. Se observa elevación de amonio en plasma, las formas graves (antes del tratamiento) pueden presentar niveles de amonio superiores a 1000 $\mu\text{mol/L}$, aunque normalmente los aumentos se sitúan en el rango de unos pocos cientos de $\mu\text{mol/L}$. En las formas neonatales y de aparición tardía más leves, los aumentos de la concentración plasmática de amonio pueden ser menos pronunciados.
 - Gasometría y bioquímica con iones, función renal y hepática, CPK, ácido úrico; pH y cuerpos cetónicos en orina.
- En una segunda fase: confirmación diagnóstica mediante estudio genético. Si no se detectan variantes en el gen ASS, o éstas son de significado clínico incierto, para confirmar el diagnóstico se puede determinar la actividad enzimática de la arginínosuccinato sintetasa en fibroblastos de piel.

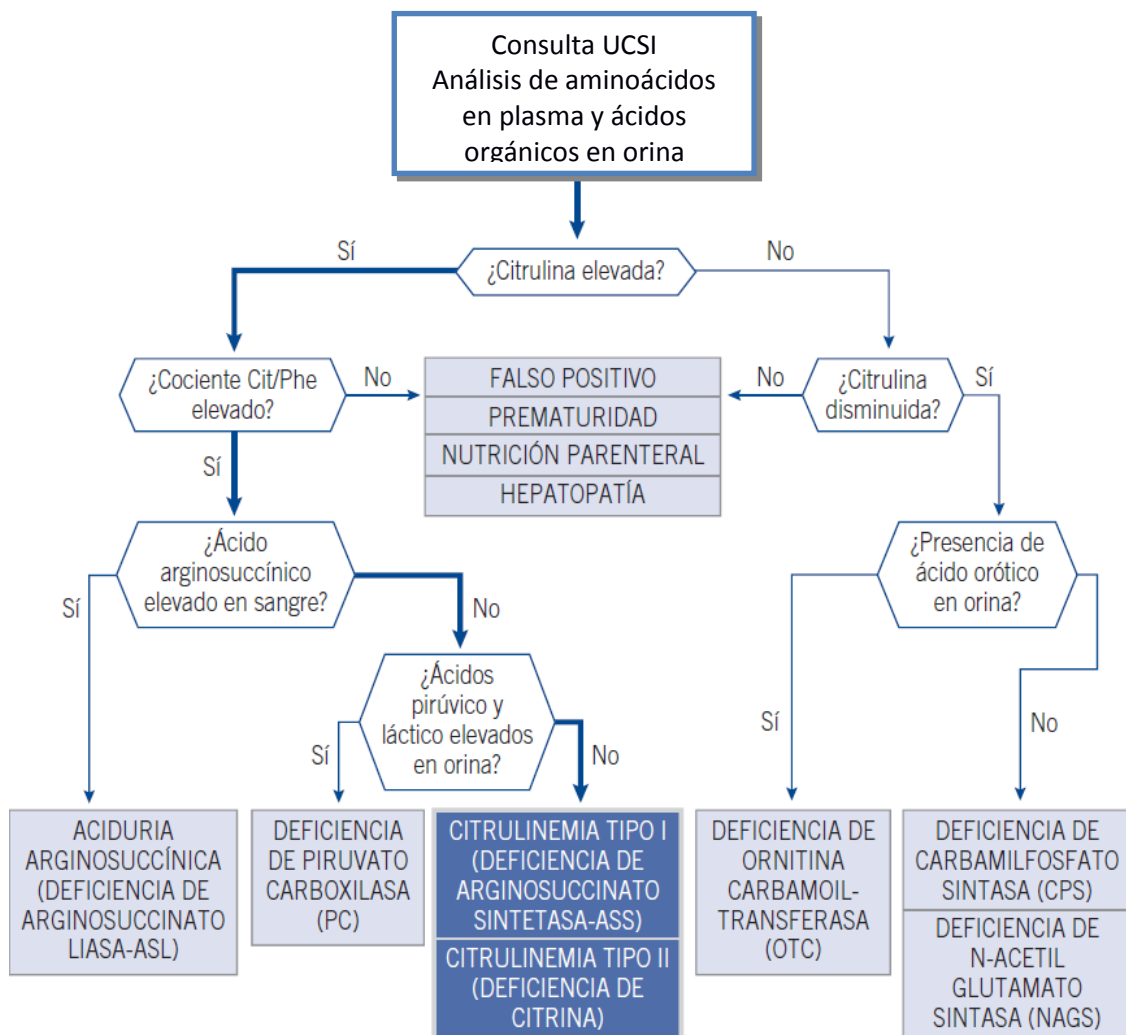
Diagnóstico diferencial:

Otras enfermedades del ciclo de la urea, especialmente con la citrulinemia tipo II; aciduria argininosuccínica y argininemia.

Definiciones de caso:

Se define “caso” como aquel RN con concentración elevada de citrulina (Cit), arginina disminuida y ausencia de ácido argininosuccínico, unido a niveles elevados de amonio. Se observará ácido orótico en orina.

Algoritmo diagnóstico



Descripción de la enfermedad

Nombre de la enfermedad: Citrulinemia tipo I (CITI), deficiencia de argininosuccinato sintetasa.

Tipo de deficiencia o trastorno metabólico: Alteración del metabolismo de los aminoácidos. Defecto del ciclo de la urea.

Gen: ASS; *Locus:* 9q34.1; *Tipo de herencia:* Autosómica recesiva; *OMIM:* 215700.

Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones: Incidencia estimada menor de 1: 100000.

La citrulinemia tipo I está causada por el déficit de la enzima argininosuccinato sintetasa que actúa en el ciclo de la urea metabolizando la condensación del aspartato con la citrulina para formar argininosuccinato.

Síntomas clínicos:

La citrulinemia tipo I se presenta como un espectro que incluye una forma neonatal aguda (la forma "clásica"), una forma más leve de aparición tardía (la forma "no clásica"), una forma en la que las mujeres comienzan a tener síntomas durante el embarazo o el posparto y una forma sin síntomas ni hiperamonemia. La distinción entre las formas se basa principalmente en los hallazgos clínicos, aunque la evidencia emergente sugiere que la medición de la actividad residual de la enzima argininosuccinato sintasa puede ayudar a predecir quiénes tienen probabilidades de tener un fenotipo grave y quiénes tienen probabilidades de tener un fenotipo atenuado.

- Los recién nacidos con la forma neonatal aguda parecen normales al nacer. Poco después, desarrollan hiperamonemia y se vuelven progresivamente letárgicos, se alimentan mal, a menudo vomitan y pueden desarrollar signos de aumento de la presión intracraneal. Sin una intervención rápida, la hiperamonemia y la acumulación de otros metabolitos tóxicos (p. ej., glutamina) dan lugar a un aumento de la presión intracraneal, un aumento del tono neuromuscular, espasticidad, clono de tobillo, convulsiones, pérdida de conciencia y muerte. Los niños con la forma grave que reciben tratamiento rápido pueden sobrevivir durante un período de tiempo indeterminado, pero por lo general con déficits neurológicos significativos. Incluso con restricción crónica de proteínas y terapia de eliminación, son posibles complicaciones a largo plazo, como insuficiencia hepática y otras manifestaciones en sistemas orgánicos (raramente reportadas).
- La forma de aparición tardía puede ser más leve que la observada en la forma neonatal aguda, pero comienza más tarde en la vida. Los episodios de hiperamonemia son similares a los observados en la forma neonatal aguda, pero los hallazgos neurológicos iniciales pueden ser más sutiles debido a la mayor edad de los individuos afectados. Se han reportado mujeres con aparición de síntomas graves, incluida la descompensación hepática aguda, durante el embarazo o en el período posparto. Además, se han descrito individuos previamente asintomáticos y no embarazadas que permanecieron asintomáticos hasta al menos los diez años de edad, con la posibilidad de que pudieran permanecer asintomáticos durante toda la vida.

Seguimiento y Tratamiento:

a) El tratamiento rutinario diario incluye:

- Tratamiento nutricional: restricción de proteínas en la dieta de por vida. Asegurar aporte suficiente de energía (valorando si es preciso alimentación mediante sonda). Evitar períodos de ayuno prolongados.
- Administración de medicamentos secuestradores de nitrógeno.

- Suplementos: arginina y considerar carnitina en aquellos con deficiencia secundaria de carnitina
- Estimulación sensorio-motriz para optimizar desarrollo neurológico.

b) El tratamiento hospitalario agudo de una crisis metabólica incluye el tratamiento de la hiperamonemia mediante la suspensión de la ingesta de proteínas durante un máximo de 24 a 28 horas, el tratamiento farmacológico con secuestradores de nitrógeno y la consideración de la diálisis.

c) El trasplante de hígado es la única terapia curativa conocida y elimina la necesidad de restricción dietética. El trasplante se realiza idealmente en individuos afectados menores de un año (antes del desarrollo de cualquier deterioro neurocognitivo) pero mayores de tres meses y/o por encima de 5 kg de peso corporal.