

Citrulinémia – Heterogeneidade Clínica, Diagnóstico e Tratamento

AGUINALDO CABRAL *, TERESA NUNES *, ANA GASPAR *, TERESA TASSO *, FILOMENA EUSÉBIO *,
ISABEL TAVARES ALMEIDA **

* *Unidade de Doenças Metabólicas. Serviço de Pediatria. Hospital de Santa Maria – Lisboa*

** *Centro de Patogénese Molecular. Faculdade de Farmácia de Lisboa*

Resumo

São apresentados 5 doentes com Citrulinémia, todos do sexo masculino, 3 com apresentação neonatal (3.º-4.º dia de vida), 2 mais tardia (19 meses, 3 anos).

A idade actual varia entre os 19 meses e os 27 anos (média: 9,5 anos).

Três pacientes tiveram coma hiperamoniémico: 2 formas neonatais, outra tardia (6 anos). Todos os doentes tiveram antecedentes de vômitos recorrentes. O doente mais velho fez, no período neonatal (1974), exsanguinotransusão e diálise peritoneal, todos os outros foram tratados com terapêutica dietética, benzoato de sódio, cloridrato de arginina e carnitina; actualmente todos recebem suplementos de mistura de aminoácidos apropriada.

Apenas um doente, com forma neonatal, fez transplante hepático (22 meses).

Três doentes apresentam atraso mental: profundo no mais velho (forma neonatal), moderado a ligeiro nas 2 formas mais tardias; 3 têm atraso estaturponderal.

Discutem-se os aspectos mais relevantes quanto ao diagnóstico e tratamento da Citrulinémia.

Palavras-Chave: Doenças do Ciclo da Ureia, hiperamoniémia, coma, vômitos recorrentes, dieta hipoproteica, transplante hepático.

Summary

Citrullinaemia – Clinical Heterogeneity, Diagnosis and Treatment

Five cases of Citrullinaemia are presented in 5 male patients, 3 of them with a neonatal presentation (3rd-4th day of life) and 2 with a later onset (19 months, 3 years).

Three patients had hyperammonemic coma: 2 of the neonatal forms and one of the later forms (at 6 years of age). All patients had recurrent vomiting.

The oldest patient had an exchange transfusion and peritoneal dialysis in the neonatal period (1974). All the remainder were treated with dietary measures, sodium benzoate, arginine chlorhydrate and carnitine. At present, they all receive an appropriate mixture of aminoacids.

Only one patient, with the neonatal form, had a liver transplant (at 22 months of age).

Three patients have mental retardation: profound in the oldest (neonatal form), mild to moderate in the 2 forms with later onset. Three have growth retardation.

The most relevant aspects concerning diagnosis and treatment of Citrullinaemia are discussed.

Key-Words: Urea Cycle Disorders, hyperammonaemia, coma, recurrent vomiting, low-protein diet, liver transplantation.

I – Introdução

O Ciclo da Ureia (C.U.) é, nos mamíferos, um processo bioquímico de localização hepática exclusiva que permite a transformação da amónia, produto final do catabolismo proteico, em ureia^(1,2). Neste ciclo (Fig. 1) estão envolvidas 6 enzimas, 3 localizadas na **mitocôndria**: N-acetil-glutamato sintetase (NAGS), carbamil-fosfato sintetase I (CPS-I), ornitina transcarbamilase (OTC); e 3 no **citossol**: argininosuccinato sintetase (ASS), arginino-succinato liase (ASL) e arginase (ARG).

Correspondência: Aguinaldo Cabral
Unidade de Doenças Metabólicas
Serviço de Pediatria – Piso 6
Hospital de Santa Maria – Lisboa

Aceite para publicação em 14/11/2001.

Entregue para publicação em 30/10/2001.

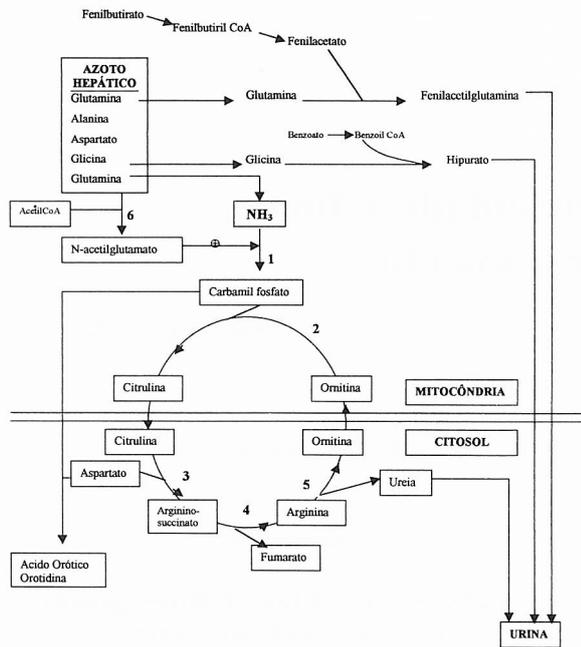


FIG. 1 – 1-Carbamil-fosfato-sintetase; 2-Ornitina-transcarbamilase; 3-Argininosuccinato-sintetase; 4-Argininosuccinato-liase; 5-Arginase; 6-N-acetil-glutamato-sintetase.

A deficiência de qualquer das enzimas referidas reduz o fluxo de átomos de azoto entre a molécula de NH_3 e a molécula de ureia, com acumulação de NH_3 , glutamina e determinados aminoácidos, consoante a localização do defeito (1-3).

As Doenças do Ciclo da Ureia (DCU) têm uma incidência global de 1/8000 nados vivos, sendo a deficiência de OTC a mais frequente: 1/14000 (61% do total), e a deficiência de arginase a mais rara: 1/363000 (< 1% do total); no seu todo são mais frequentes que a leucémia aguda (1/25000), o linfoma (1/75000) e a doença renal terminal (1/100000) (1-5).

Em termos clínicos, estas doenças caracterizam-se, em geral, por uma tríade sintomática: hiperamoniémia, alcalose respiratória e encefalopatia (1, 2). Podem surgir em qualquer idade, desde o RN à idade adulta, e apresentam marcada variabilidade genética e fenotípica com diferentes formas de apresentação (3-9). A mais dramática tem início no período neonatal, em bebés de termo, sem factores de risco, que parecem normais nas primeiras 24-48 horas, mas que depois apresentam progressiva letargia, vómitos, hipotermia, apneia e coma hiperamoniémico (2-4, 7). Formas mais moderadas podem iniciar-se noutras idades, sendo mais comuns em mulheres portadoras de OTC (5, 7). As formas tardias são mais frequentes do que se pensava (3); quando sintomáticas, a hiperamoniémia acompanha-se de vómitos, alteração do estado mental, letargia, sonolência, irritabilidade, agitação, desorientação, ataxia, ambliopia, comportamento bizarro (2, 3, 10).

A deficiência de arginase tem um curso clínico diferente: quadriplegia espástica progressiva e atraso mental (2, 3); 3 casos portugueses foram publicados anteriormente (11).

A neurotoxicidade das concentrações elevadas de amónia e glutamina tem sido objecto de abundantes estudos, quer nos animais, quer no homem (1-3, 10). A acumulação de glutamina nos astrocitos, induzida pela hiperamoniémia, cria um gradiente osmótico que causa desvio de água para dentro das células daí resultando edema cerebral e aumento da pressão intracraniana (1-3, 10). A função alterada dos astrocitos tem repercussões sobre os vasos sanguíneos, neurónios, axónios, dendrites, ependima, sinapses, metabolismo dos neurotransmissores e transporte de iões (1, 10). A hiperamoniémia, aguda ou crónica, tem efeitos deletérios sobre o SNC, dependendo da idade do doente e do grau e duração da hiperamoniémia (10).

O diagnóstico e tratamento de qualquer forma de apresentação das DCU deve ser precoce e agressivo (1-3, 7-9, 12). Se o tratamento médico não permitir um controlo metabólico estável, o transplante hepático ortotópico é, em casos seleccionados, uma boa opção terapêutica (1, 5, 7, 12-14). A terapia génica somática poderá vir a ter utilidade no tratamento de algumas destas doenças, como a citrulinémia e OTC (12, 15, 16).

As DCU são patologias de transmissão autossómica recessiva, excepto a OTC que é recessiva ligada ao cromossoma X (1, 3, 7).

A deficiência de ASS, argininosuccinato sintetase (EC 6.3.4.5), ou **Citrulinémia** (OMIM 215700), é a segunda doença mais comum do grupo, com uma incidência de 1/57000 nados vivos, seja 13,6% do total (1, 3, 8). Foi descrita pela primeira vez em 1963 (8); o gene foi clonado por Su em 1981, e mapeado no cromossoma 9q34, em 1984 (3, 8). Existem numerosas mutações conhecidas, e muitos doentes são heterozigotos compostos (6, 17). A heterogeneidade genética explica os diferentes quadros clínicos, de acordo com a actividade residual da ASS (8). Até ao desenvolvimento da terapêutica farmacológica, a forma neonatal era invariavelmente fatal (8). Actualmente, a sobrevivência aos 5 anos é de 87,5%, e aos 10 anos de 72% (8).

A relativa «frequência» da Citrulinémia, a necessidade de diagnóstico precoce e tratamento pronto e correcto, a sobrevivência maior e o prognóstico menos catastrófico, são argumentos que justificam a divulgação das características desta patologia. Apresenta-se a experiência da Unidade de Doenças Metabólicas do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria (Lisboa) sobre o diagnóstico e tratamento de diferentes formas de apresentação de Citrulinémia.

II – Doentes

São apresentados 5 doentes, todos do sexo masculino, cuja idade actual varia entre os 19 meses e 27 anos (média: 9,5 anos). O paciente mais velho nasceu em França e é seguido pela Unidade desde 1982.

A gestação e parto foram normais em todos os doentes, não se registando consanguinidade parental. Em duas famílias houve antecedentes de abortos de repetição; noutra um familiar da linha paterna tem atraso mental não esclarecido.

A idade do início dos sintomas foi precoce em 3 pacientes, entre o 3.º e 4.º dia de vida, e mais tardia em 2, respectivamente aos 19 meses e 3 anos.

O diagnóstico ocorreu entre os 7 dias e os 6 anos de idade; a demora entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 4, 5 e 16 dias (formas neonatais), e 2 meses e 3 anos (formas tardias).

A forma clínica de apresentação e os aspectos relativos ao diagnóstico, tratamento e evolução são descritos individualmente, e encontram-se sistematizados no Quadro I.

Caso 1

J.C.M., sexo masculino, 27 anos de idade, primeiro filho de pais jovens, saudáveis; 1 irmão de 26 anos saudável. Há história de abortos de repetição. Gravidez vigiada medicamente, sem problemas. Parto de termo distócico (forceps), hospitalar (França); Índice de Apgar: 10 (5'); PN: 3740g, C: 51 cm, PC: 37,5 cm. Ao 3.º dia de vida iniciou dificuldades de sucção, vômitos frequentes, prostração, sintomatologia que se foi agravando e motivou internamento no Hôpital des Enfants Malades onde chegou em coma, hiperamoniémia (360 µmol/L) e convulsões. Diagnóstico ao 7.º dia de vida: citruinémia (1712 uM), citruinúria e ácido orótico elevado na urina. Fez exsanguineo-transfusão (ET) e diálise peritoneal (DP), tendo alta aos 5 meses com dieta hipoproteica e suplementos de arginina. Teve vários episódios de descompensação e hospitalizações até aos 8 anos de idade, altura em que vem para Portugal e passa a ser seguido pela nossa Unidade. Apresentava acentuado atraso motor (posição de pé e marcha apenas com ajuda, dificuldades na preensão), cognitivo (sem fala, sem inte-

QUADRO I

Clínica. Laboratório. Terapêutica. Evolução.

Nome	JCM	VHP	TNT	BMCF	CSS
Sexo (m; f)	m	m	m	m	m
Idade início	3.º dia	19 meses	3.º dia	4.º dia	3 anos
Idade de diagnóstico	7.º dia	21 meses	8.º dia	20.º dia	6 anos
Idade actual (meses)	328	107	34	19	83
Coma	+	-	+	-	+
Pico de amónia (uM)	360	178,2	482	226,2	57
Vómitos cíclicos	+	+	±	+	+
Convulsões	+ (neonatal)	+ (8 anos)	+ (neonatal)	+ (10 meses)	-
Citruinémia (uM)	1712	608,1	2580	2142	720,3
Depuração extracorporal	ET; DP	-	-	-	-
Tratamento farmacológico	ARG + CARN	BS+ARG+CARN	BS+ARG+CARN	BS+ARG+CARN	BS+ARG+CARN
Dieta hipoproteica	+	+	+	+	+
MxAA	+	+	+ Dieta N	+	+
Transplante de fígado	-	-	22 meses	-	-
Descompensações	+	-	-	+	+
Atraso mental	+++	±	-	-	+
Atraso estatura ponderal	++	-	-	+	+

ET: Exsanguinotransfusão; DP: diálise peritoneal; ARG: arginina; BS: benzoato de sódio; CARN: carnitina; MxAA: mistura de aminoácidos; +: presente; -: ausente; N: normal; m: masculino; f: feminino; uM: µmol/L.

resse pelos objectos e pessoas) e estatura-ponderal (P: 18,9 kg – P50 dos 5,5 anos; estatura: 105 cm – P50 dos 4,5 anos; PC: 45 cm – P50 dos 2 anos). Não cumpre de modo rigoroso a dieta hipoproteica prescrita, suplementada com vitaminas, cálcio e ácido fólico, e a terapêutica oral com arginina e carnitina. Não teve mais descompensações e internamentos hospitalares. Aos 27 anos mantém grave atraso mental (compreende ordens simples, mas não fala), a marcha é desajeitada, atáxica, e apresenta atraso estatura-ponderal. Os níveis de amoniemia e citruinemia estão frequentemente elevados.

Caso 2

V.H.F.P., sexo masculino, de 8 anos e 11 meses de idade, primeiro filho de pais jovens, saudáveis; um irmão de 6 anos sem problemas. A gestação foi vigiada medicamente, sem intercorrências; parto de termo distócico (ventosa); Índice de Apgar: 9/10; PN: 3370g; C: 48,5 cm; PC: 34 cm. Icterícia fisiológica, alta ao 7.^o dia, bem. Fez aleitamento materno até ao 7.^o mês, diversificação alimentar aos 3 meses sem intolerâncias.

Aos 19 meses de idade iniciou vômitos frequentes e, aos 21 meses, foi hospitalizado por vômitos, tremores, alteração do comportamento e prostração. Foi transferido para a Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do HSM, onde se fez o diagnóstico de Citruinemia (doseamento de ASS no fígado). Passou a ser tratado pela nossa Unidade: dieta hipoproteica, mistura de aminoácidos (UCD2), benzoato de sódio, cloridrato de arginina e carnitina. Desde os 4 anos há referência a comportamento hiperactivo e agressividade ocasional; aos 8 anos tem dificuldades de aprendizagem e, por episódio sugestivo de convulsão (confirmado por EEG), foi medicado com carbamazepina. O desenvolvimento estatura-ponderal é adequado (P50).

Em 1995, numa segunda gestação da mãe, fez-se diagnóstico pré-natal que foi negativo.

Caso 3

T.N.T., sexo masculino, 2 anos de idade, segundo filho de pais jovens, saudáveis; uma irmã de 5 anos saudável. Existe um tio-avô paterno com atraso mental de causa desconhecida; na linha materna há antecedentes de rins poliústicos. Gestação vigiada; ameaça de parto pré-termo às 24 semanas. Parto eutócico, de termo, hospitalar; Índice de Apgar: 9/10; PN: 3680 g; C: 52 cm; PC: 35,5 cm. Assintomático nas primeiras 48 h. de vida. Ao 3.^o dia iniciou recusa alimentar, vômitos, gemido, prostração, má perfusão periférica, convulsões e coma, sendo internado numa unidade de cuidados neonatais. Foi pedido apoio à nossa Unidade e o diagnóstico foi feito ao 8.^o dia: citruinemia (2580 μ M), citruinúria, hiperamoniemia de 482 μ mol/L. Iniciou benzoato de sódio, cloridrato de argi-

nina, carnitina e dieta hipoproteica, com melhoria clínica progressiva e normalização da amoniemia. A criança desenvolvera entretanto um quadro de insuficiência hepática com colestase, ascite moderada, trombose dos ramos e tronco da porta sugestiva de transformação cavernomatosa do hilo hepático.

Ao 1 mês de idade tinha: P: 3830 g (P25); C: 55 cm (P50); PC: 37,5 cm (P75); apresentava hipotonia axial, hipertonia periférica, ROT normais e simétricos; fígado palpável (2-3 cm) e ponta de baço; alteração da função hepática e colestase; discreto edema cerebral (eco-transfontanelar) que regrediu. Aos 2 meses o EEG era normal.

Para além do coma hiperamoniémico neonatal não teve nenhuma outra descompensação. Pelas boas condições físicas e cognitivas do doente, foi proposta transplantação hepática que realizou em Coimbra (Prof. Linhares Furtado) aos 22 meses, utilizando fígado de cadáver. O processo decorreu com várias complicações como perfuração intestinal, rejeição aguda, abscesso da loca esplénica, etc. mas, actualmente, tem desenvolvimento estatura-ponderal e psicomotor adequados, com dieta normal. Passou a ser seguido pela Unidade de Gastroenterologia Pediátrica.

Caso 4

B.M.M.C.F., sexo masculino, 19 meses de idade. Segundo filho de pais jovens, saudáveis; um irmão de 6 anos sem problemas. Existe história de abortos de repetição. Gestação vigiada sem intercorrências; parto eutócico induzido às 36 semanas por patologia materna (insuficiência venosa crónica dos membros inferiores); Índice de Apgar: 9/10; PN: 3120 g; C: 49 cm; PC: 34,5 cm. Duas horas após o parto, por síndrome de dificuldade respiratória e posteriormente dificuldades alimentares, iniciou alimentação por sonda nasogástrica com fórmula para lactente. Ao 4.^o dia surge icterícia e inicia leite materno; apresentava na altura: TGO: 81 U/L, TGP: 46 U/L, GGT: 188 U/L, bilirrubina total: 16,9 mg/dl e policitémia. Houve resolução espontânea da icterícia. Ao 8.^o dia, por ter sido notada hipotonia axial, fez ecotransfontanelar, TAC e RM craneoencefálicas (consideradas normais) e estudos metabólicos. Alta aos 18 dias de vida, aguardando resultados. Ao 20.^o dia, por hiperamoniemia (226,2 μ mol/L), foi enviado à nossa Unidade para investigação. A criança tinha hipotonia ligeira e tremores quando manipulada; apresentava alcalose respiratória, ureia de 9 mg/dl e alteração da função hepática. Confirmou-se a hiperamoniemia; a citruinina estava muito elevada no plasma: 2142 μ mol/L (n: 15-30), na urina: 2973 μ mol/mmol (n: 0-11), e ácido orótico elevado na urina (Instituto de Genética Médica – Porto). A citruinemia foi reconfirmada: 3769,4 μ mol/L (Centro de Patogénese Molecular – Lisboa); a deficiência da actividade da ASS foi demonstrada nos

fibroblastos (Porto). Iniciou dieta sem proteínas durante 48 horas, e terapêutica com benzoato de sódio, cloridrato de arginina e carnitina, normalizando a amoniemia e a função hepática. Iniciou aporte proteico às 48 h., o qual foi aumentando progressivamente até 2,1 g/kg/dia, com recurso a mistura de aminoácidos (UCD1). Aos 10 meses teve uma convulsão tonico-clónica generalizada e iniciou carbamazepina. Tem tido várias descompensações e hospitalizações por vômitos. Actualmente com 19 meses tem P: 10 kg (P>3), e desenvolvimento psicomotor adequado à idade. Devido às descompensações frequentes, prontamente resolvidas, mas potencialmente fatais ou indutoras de dano cerebral, será proposto para transplante de fígado.

Caso 5

C.S.S., sexo masculino, de 6 anos e 11 meses de idade, único filho de pais jovens, saudáveis. Gestação vigiada, pré-eclâmpsia na última semana de gravidez; parto por cesariana às 40 semanas; Índice de Apgar: 7/10; PN: 3960g; C: 50,5 cm; PC: 36,5 cm.

Antecedentes de vômitos ocasionais associados a intercorrências infecciosas. Aos 3 anos teve crise de vômitos e desidratação, por rinofaringite, que necessitou hospitalização e terapêutica com soros endovenosos, durante 4 dias.

Tem atraso psicomotor moderado; no infantário foi referido comportamento hiperactivo, por vezes com auto-agressão. Aos 6 anos, no contexto de uma otite média aguda, teve episódio de agitação, discurso incoerente, seguido de coma (Glasgow 9), sendo internado numa unidade de cuidados intensivos. Apresentava alteração da função hepática: TGO: 44 U/L, TGP: 88 U/L, e amoniemia de 57 µmol/L (V.R.: 10-47); a TAC-CE não evidenciou lesões agudas, mas alargamento da fenda interhemisférica e das valas sylvicas; a ecografia abdominal mostrou fígado de dimensões no limite superior do normal; o EEG registou actividade bem estruturada mas lenta. Foi medicado com antibióticos de largo espectro e aciclovir. Foi pedido apoio à nossa Unidade para orientação diagnóstica. Dos exames efectuados salienta-se a concentração elevada de citrulina no plasma (720,3 µmol/L) e na urina, e ácido orótico aumentado (1,3-V.R.: 0,23+-0,06). Iniciou terapêutica dietética e farmacológica: benzoato de sódio, cloridrato de arginina e carnitina. Quando foi observado na Unidade comprovou-se o atraso moderado de desenvolvimento, abdómen saliente com fígado palpável (3 cm), P: 17,100 kg (P10), altura: 106 cm (P3); PC: 53,5 cm (P>95). Uma RM-CE, efectuada posteriormente, mostrou mega cisterna magna, sem outras alterações.

Mantém-se estável, sem descompensações e com amoniemia normal.

III – Métodos

Os aminoácidos plasmáticos foram analisados na forma de derivados orto-ftaldeído (OPA) por cromatografia líquida-líquida de alta resolução (HPLC) em fase reversa. A análise qualitativa dos diversos aminoácidos foi efectuada através dos parâmetros cromatográficos (tempo de retenção relativo) respectivos por comparação com os de uma amostra de padrões puros analisada em simultâneo. Os resultados quantitativos foram tratados por software específico (Millenium 2001, Waters Ass., USA) acoplado ao sistema cromatográfico, com base na análise de padrões puros de concentração conhecida.

A pesquisa de ácido orótico urinário foi efectuada por método colorimétrico semi-quantitativo, e a identificação do mesmo foi efectuada por cromatografia líquida-líquida de alta resolução em coluna de permuta de iões, acoplada a detecção por UV e por diodes em série (Diode Array).

As restantes determinações foram efectuadas de acordo com os métodos padrão em uso na rotina laboratorial.

IV – Discussão

São apresentados 5 doentes com Citrlinemia, todos do sexo masculino, 3 com apresentação neonatal (3.^o-4.^o dia de vida), 2 com início dos sintomas mais tardio (19 meses e 3 anos).

As formas mais graves da doença surgem nos primeiros dias de vida, após curto intervalo livre, em bebés de termo, sem factores de risco pré ou perinatal, com parto normal, que recusam comer, têm vômitos, respiração rápida, convulsões, letargia que rapidamente progride para coma profundo (semelhante a anestesia cirúrgica), apneias e morte inevitável se não forem ventilados; é comum terem hipertonía e posturas descerebradas^(2,9). O fígado pode estar aumentado, as transaminases elevadas⁽⁸⁾. Muitos doentes apresentam alcalose respiratória, indicador precoce de encefalopatia, que surge antes dos problemas hemodinâmicos; detectada precocemente é quase patognomónica das DCU^(3,7).

É frequente a suspeita de sépsis ou de hemorragia intracraniana⁽¹⁾, contudo, a sépsis é pouco comum num bebé de termo sem risco perinatal, como é o caso, e a imagiologia mostrará edema cerebral e não hemorragia⁽³⁾.

Existe tipicamente uma elevada hiperamoniemia; o coma ocorre geralmente com amoniemia superior a 250 µmol/L, com valores acima de 300 µmol/L as pupilas ficam fixas, dilatadas, e pode surgir apneia completa e edema cerebral⁽⁷⁾. A hiperamoniemia neonatal, ainda que moderada, tem efeito significativo no desenvolvimento cognitivo⁽¹⁾.

Dois dos 3 doentes com início neonatal entraram em coma, com picos de amoniémia de 360 $\mu\text{mol/L}$ e 482 $\mu\text{mol/L}$.

O diagnóstico diferencial da hiperamoniémia neonatal é limitado: DCU, acidúrias orgânicas, hiperamoniémia transitória do RN, herpes simples ⁽³⁾, ou ainda defeitos da β -oxidação dos ácidos gordos ⁽⁷⁾. Em todo o RN em coma deve dosear-se a amónia rapidamente; os bebés em coma hiperamoniémico, com duração superior a 5 dias, ficam invariavelmente deficientes ⁽⁷⁾.

As convulsões são frequentes nas crises agudas ⁽¹⁰⁾; ocorreram nos 3 pacientes com forma precoce, 2 no período neonatal, outro mais tardiamente aos 10 meses de idade; a amónia afecta a neurotransmissão sináptica inibitória e excitatória e aumenta a excitabilidade neuronal ⁽¹⁰⁾.

A demora entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 4, 5 e 16 dias; o intervalo maior corresponde ao doente BMCF (Quadro I), que não entrou em coma, e cuja amónia só foi determinada ao 20.^o dia de vida; o doente teve alcalose respiratória e ureia de 9 mg/dl. Uma concentração muito baixa de ureia, por vezes de 1 mg/dl, num bebé muito doente, deve fazer pensar em DCU ⁽¹⁾.

A forma de apresentação tardia é geralmente mais moderada, o início pode ser gradual: dificuldades alimentares, recusa selectiva de proteínas, vômitos recorrentes ^(3, 8). Pode ocorrer entre 1 ano e a idade adulta, frequentemente após o desmame ⁽³⁾. A hepatomegalia e a alteração da função hepática são comuns ⁽⁸⁾. Os doentes podem ter hiperamoniémias episódicas com vômitos, sonolência progressiva, letargia, agitação, desorientação, cefaleias, tremor, convulsões, ataxia, irritabilidade, como sucedeu com o doente VHP, ou mesmo episódios Reye-like e coma, como o paciente CSS. As crises moderadas podem não ser devidamente valorizadas, acabando por ser controladas com a interrupção alimentar e soros endovenosos com glucose ⁽³⁾, como ocorreu com o doente CSS, aos 3 anos de idade. Os diagnósticos erróneos mais evocados são: cólicas, gastroenterite, vômitos cíclicos, hiperactividade, encefalite, síndrome de Reye, epilepsia, hepatite anictérica, intoxicação, glioma, maus tratos ^(3, 7).

Todos os pacientes apresentados, com forma precoce ou tardia, tiveram antecedentes de vômitos frequentes; no diagnóstico diferencial dos vômitos cíclicos não esquecer as DCU ^(3, 7, 8). Quando em qualquer idade, a recusa alimentar e vômitos se associam a sintomas inexplicáveis do SNC, deve iniciar-se investigação de doença metabólica; uma encefalopatia em qualquer idade (incluindo no adulto) deve fazer pensar em hiperamoniémia ^(1, 12).

Os doentes com apresentação tardia, mesmo tratados correctamente, estão em risco de crises intercorrentes, que podem ser fatais ou deixar dano cerebral ⁽³⁾.

A demora entre os sintomas inaugurais e o diagnóstico foi, nos nossos doentes tardios, de 2 meses e 3 anos;

é comum tal suceder, com intervalo de meses ou anos ^(3, 7).

Três pacientes, 2 com início precoce, outro tardio, tiveram alteração da função hepática, um dos quais com insuficiência, colestase, ascite, trombose dos ramos e tronco da porta. Estas alterações podem sugerir erradamente uma doença hepatocelular ⁽⁸⁾.

Uma vez feito o diagnóstico, as descompensações hiperamoniémicas são frequentes, quer desencadeadas por infecção, aporte excessivo de proteínas, catabolismo, quer sem causa aparente ⁽³⁾. As crises são mais comuns nas formas neonatais ^(1, 3, 8). Três doentes sofreram crises hiperamoniémicas recorrentes.

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a neurotoxicidade da amónia: efeito tóxico directo sobre a neurotransmissão inibitória e excitatória, possível interferência no metabolismo energético cerebral, alteração da função dos astrocitos, disrupção do metabolismo neurónio/astrocito ^(1-3, 10). A hiperamoniémia crónica nos bebés e crianças jovens acompanha-se de atrofia cerebral, degenerescência quística, alargamento ventricular, atraso de mielinização, edema cerebral ^(7, 10). Um dos doentes com início neonatal teve edema cerebral, demonstrado ao 1 mês de vida, que regrediu com o tratamento; outro com forma tardia (coma aos 6 anos) apresentou, nessa altura, alargamento da fenda inter-hemisférica e das valas silvicas, não visíveis em RM-CE posterior. O edema cerebral resulta do efeito osmótico da elevada concentração de glutamina nos astrocitos, induzida pela amónia, que causa desvio de água para o interior das células, originando edema cerebral e aumento da pressão intracraniana ⁽³⁾.

O diagnóstico precoce e o tratamento imediato e agressivo é fundamental para o melhor prognóstico ^(2-4, 8); qualquer atraso pode ser devastador ⁽³⁾.

Na hiperamoniémia grave do RN, a hemodiálise (HD) é o método mais eficaz para baixar rapidamente (em horas) os valores elevados de amónia; a diálise peritoneal (DP) ou a hemofiltração arteriovenosa (HF) são mais lentos (24 horas) para esse efeito; a exsanguíneo-transfusão (ET) é de evitar ^(1, 3, 7), ou mesmo contraindicada ⁽¹⁸⁾. O nosso doente mais velho, nascido em França em 1974, fez ET e DP, desconhecendo-se o tratamento farmacológico instituído na época. Apesar destas medidas é o paciente com mais profundo atraso mental e de crescimento. Nos outros 2 doentes com forma precoce, um com coma neonatal, outro com sintomatologia mais gradual, optou-se por terapêutica dietética, soros endovenosos e benzoato de sódio (BS), cloridrato de arginina (ARG) e carnitina (CARN), com normalização rápida da amoniémia. O paciente que teve coma fez transplante hepático (TH) aos 22 meses de idade, em muito razoável condição física e neurológica, o outro, actualmente com 19 meses, tem um desenvolvimento psicomotor adequado.

Os episódios intercorrentes de hiperamoniémia devem ser energeticamente tratados: paragem de todo aporte de nitrogéneo, soros IV (glucose a 10-20%), BS, fenilacetato de sódio (FNAC), hidrocloreto de arginina a 10% (ARG). Se necessário, nos primeiros 15' de infusão, injectar Zofran (anti-emético): 0,15 mg/Kg/IV. O soro, na dose de 25-35 ml/kg ou 400-600 ml/m² (crianças maiores), deve correr em 90'; seguir-se-á um soro de manutenção na mesma dose mas calculado para 24 horas, veiculando os mesmos fármacos⁽³⁾. Devem ser evitados: desequilíbrios electrolíticos e hiperventilação artificial⁽¹⁸⁾. Se ao fim de 8 horas a amónia não baixar significativamente, ponderar a HD⁽³⁾. Se de início a amoniémia não for excessiva, a administração precoce da ARG endovenosa (pelo menos 660 mg/Kg), pode inverter o processo^(3,8). Todos os nossos doentes, nas crises intercorrentes, foram tratados com soros IV, BS, ARG e CARN e terapêutica dietética.

A introdução da terapêutica farmacológica, como método alternativo de excreção de nitrogéneo, constituiu um grande progresso, permitindo aumento de sobrevivência e melhor prognóstico^(1-3,7). O BS conjuga-se com a glicina para formar hipurato, que é excretado pela urina: cada mol de BS remove 1 mol de nitrogéneo⁽¹⁻³⁾. Dose: 250 mg/Kg/d; em emergência aguda até 500 mg/Kg/d. Doses excessivas no RN podem levar a intoxicação; a síntese do hipurato, nesta idade, é mais lenta⁽²⁾. O FNAC devido ao péssimo odor foi substituído pelo Fenilbutirato de Sódio (FNB), este conjuga-se com a glutamina para formar fenilacetilglutamina que se excreta pela urina: 1 mol de FNB remove 2 mol de nitrogéneo⁽¹⁻³⁾. Dose: 250 mg/Kg/d, até 630 mg/Kg/d. Nos nossos doentes com Citrulínemia não utilizámos o FNAC nem o FNB, este último é caro, de difícil aquisição e tem diversos efeitos secundários: amenorreia (1/4 das pacientes), acidose, alcalose, anorexia, hipoalbuminémia, hiper ou hipofosfatémia, mucosite, síndrome de Fanconi⁽²⁾, depleção de aminoácidos essenciais, hipocalcémia, alteração do ciclo celular⁽¹⁸⁾.

Quanto à arginina é um aminoácido não essencial para o indivíduo normal por ser sintetizada no interior do CU mas, nas DCU, torna-se essencial ou semi-essencial⁽¹⁻³⁾; na Citrulínemia, a sua utilização é fundamental: eleva a concentração de citrulina no plasma e, mais importante, na urina, constituindo uma via alternativa de excreção de nitrogéneo^(1-3,7). Dose: até 700-800 mg/Kg/d⁽⁸⁾.

A terapêutica dietética não é suficiente, por si só, para controlar uma hiperamoniémia grave^(2,3). Nas crises hiperamoniémicas o aporte proteico deve cessar de imediato; a exclusão total de proteínas não deve prolongar-se por mais de 48 horas.

O cálculo do regime hipoproteico deve ter em conta que a tolerância alimentar para o nitrogéneo é substan-

cialmente maior nos primeiros meses de vida^(1,3); muito do nitrogéneo dietético é incorporado na proteína corporal, nas crianças em crescimento rápido⁽¹⁾. Assim, podem tolerar até 2 g/Kg/d (1,25-2 g/Kg/d) de proteínas naturais; quando o crescimento diminuir o aporte deve ser reduzido, especialmente a partir do final do primeiro ano de vida^(1,3). No tratamento de manutenção importa: manter um bom aporte calórico, irradiar de forma intermitente uma flora intestinal patológica (metronidazol), cobrir as necessidades em sais minerais e vitaminas, acidificar o cólon com lactulose (um pH ácido diminui a reabsorção da amónia no sistema porta), manter carnitina total > 30 µmol/l com suplementos intermitentes de CARN⁽¹⁸⁾. A suplementação da dieta hipoproteica com misturas de aminoácidos essenciais pode permitir um aporte total de proteínas maior^(2,8,12), especialmente quando se observa apetite pobre e marcada aversão às proteínas naturais^(2,12). Todos os nossos doentes foram tratados com dieta hipoproteica e mistura de aminoácidos (UCD1 e UCD2).

No tratamento a longo termo deve manter-se a amoniémia inferior a 80 µmol/l e a glutamina no plasma abaixo de 800-1000 µmol/l^(2,3). O doseamento da glutamina é o melhor indicador da qualidade do tratamento⁽¹⁾; numa crise a glutaminémia eleva-se primeiro que a amoniémia⁽³⁾.

Se o tratamento médico não permitir um equilíbrio metabólico estável, e as descompensações se tornarem frequentes, o transplante hepático (TH) é uma solução a encarar^(1,3,12,14). O TH corrige a hiperamoniémia em todos os doentes, melhora a qualidade de vida e a função mental e reduz os custos^(13,14); é tratamento excelente para os pacientes que não sofreram agressão cerebral major^(3,12-14), como sucedeu com o doente TNT que foi transplantado aos 22 meses de idade. A terapia génica somática pode vir a ser útil no tratamento das DCU, como a OTC e Citrulínemia^(12,15); a morte de um jovem com OTC a fazer esta terapêutica diminuiu o entusiasmo inicial⁽¹⁸⁾.

O prognóstico na generalidade das DCU é mau; a Citrulínemia tem uma sobrevivência um pouco melhor: aos 5 anos de 87,5%, aos 10 anos de 72%^(1,3,8); a sobrevivência é menor nas formas neonatais; o atraso psicomotor e o dano neurológico são muito mais comuns nos sobreviventes com forma precoce^(3,4), a maioria tem atraso mental e de crescimento⁽⁸⁾. Três dos nossos doentes têm atraso mental: profundo numa forma neonatal (JCM), moderado a ligeiro em 2 formas tardias (CSS e VHP). O desenvolvimento intelectual depende do grau da hiperamoniémia inicial (pico), sua duração, e do número e gravidade das crises recorrentes^(1,3,4,7,8).

O pico de amoniémia na primeira crise correlaciona-se com o prognóstico: se < 180 µmol/l pode não surgir dano neurológico, se > 350 µmol/l os doentes ou morrem

ou ficam com deficiência neurológica grave, entre 180-350 $\mu\text{mol/l}$ o prognóstico é variável^(1, 4). O tratamento e seguimento dos doentes com DCU é tarefa árdua e penosa para os pais e corpo clínico.

Agradecimentos

Ao Prof. Linhares Furtado e seus colaboradores (H.U.C.) pela concretização do transplante hepático num dos doentes.

À Doutora Laura Vilarinho (I.G.M.-Porto) pelo diagnóstico bioquímico e enzimático de uma das crianças apresentadas.

Bibliografia

1. Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology and therapy. *Adv Pediatrics* 1996; 43: 127-70.
2. Feillet F, Leonard J V. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 101-11.
3. Brusilow SW, Horwich AL. 85. Urea cycle enzymes. In: Scriver, Beaudet, Valle, Sly, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inhered Diseases*. McGraw-Hill 2001: 1909-63.
4. Uchino T, Endo F, Matsuda I. Neurodevelopmental outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 1: 151-9.
5. Tuchman M, Morizono H, Rajagopal BS, Plante RJ, Allewell NM. The biochemical and molecular spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1998, 21: 1: 40-58.
6. Vilaseca MA, Koboyashi K, Briones P, Lambrushini N, Campistol J, Tabata A, Alomar A, Rodés M, Lluch M, Saheki T. Citrullinemia: clinical presentation, evolution and molecular analysis of five mediterranean cases (111-P). *J Inher Metab Dis* 2000, 23: 1: 56.
7. Nyhan WL, Ozand PT. 27. Ornithine transcarbamylase deficiency. In: *Atlas of Metabolic Diseases*. Chapman & Hall Medical 1998: 168-77.
8. Nyhan WL, Ozand PT. 29. Citrullinemia. In: *Atlas of Metabolic Diseases*. Chapman & Hall Medical 1998: 182-7.
9. Nyhan WL, Ozand PT. 28. Carbamylphosphate synthetase deficiency. In: *Atlas of Metabolic Diseases*. Chapman & Hall Medical 1998: 178-81.
10. Butterworth R F. Effects of hyperammonaemia on brain function. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 1: 6-20.
11. Fidalgo A, Eusébio F, Tasso T, Pedroso H, Almeida I T, Cabral A. Hiperargininemia. A propósito de três casos clínicos. *Acta Pediatr Port* 1997; 3: 28: 231-5.
12. Bachmann C. Satellite meeting on Advances in Inherited Urea Cycle Disorders. Recent results-new questions. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 1: 1-5.
13. Fletcher J M, Couper R, Moore D, Coxon R, Dorney. Liver transplantation for citrullinaemia improves intellectual function. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 1: 581-6.
14. Whittington PF, Alonso EM, Boyle J T, Molleston J P, Rosenthal P, Emond J C, Millis J M. Liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 1: 112-8.
15. Raper S E, Wilson J M, Yudkoff M, Robinson M B, Ye X, Batshaw M L. Developing adenoviral-mediated in vivo gene therapy for ornithine transcarbamylase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 1: 119-37.
16. Patejunas G, Lee B, Dennis J A, Healy P J, Reeds P J, Yn H, Frazer M, Mull B, Warman A W, Beaudet A L, O'Brien W E. Evaluation of gene therapy for citrullinaemia using murine and bovine models. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 1: 138-50.
17. Augoustides - Sarropoulon P, Andreou A, Koboyashi K, Kleijer W, Tabata A, Papouli M, Saheki T. Two novel mutations in a neonate with lethal «classical» citrullinemia (CTLN1) (114-P). *J Inher Metab Dis* 2000; 23: 1: 57.
18. Bachmann C. Déficits du cycle de l'urée: principes thérapeutiques. In: AFEF, GFGHNP, ed. *Maladies héréditaires du métabolisme avec atteinte hépatique*. Tours 2000.