

Resumen #900

Defectos del Ciclo de la Urea en Argentina. ¿Enfermedades raras o no diagnosticadas? Experiencia local en su diagnóstico y caracterización

¹Silvera Ruiz SM, ¹Angaroni CJ, ¹Grosso CL, ²Guelbert N, ²Becerra A, ¹Peralta F, ¹Dodson de Kremer R, ¹Laróvere LE

¹Centro de Estudio de las Metabolopatías Congénitas, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Cátedra de Clínica Pediátrica, Fac. Cs. Médicas, UNC, Córdoba – Argentina; ²Sección Enfermedades Metabólicas, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.

Persona que presenta:

Silvera Ruiz SM, silene_cba@hotmail.com

Área:

Epidemiológica / Salud Pública

Resumen:

Los defectos del ciclo de la urea (DCU) son errores innatos de la desintoxicación del amonio/síntesis de arginina. La gravedad de los DCU es muy variable dependiendo de la mutación específica involucrada en correlación con la función enzimática residual. La incidencia exacta de los DCU en Argentina es desconocida debido a la ausencia de pesquisa neonatal o registro nacional. La mayoría de los pacientes se detectan sintómicamente, aumentando la morbi/mortalidad.

El objetivo de este trabajo es presentar una experiencia local en diagnóstico, hallazgos moleculares y monitorización de pacientes con DCU diagnosticados en el Hospital de Niños de Córdoba.

Según los criterios de inclusión se estudiaron 600 pacientes, período 1998-2019. Los métodos bioquímicos incluyeron la determinación de aminoácidos plasmáticos y ácido orótico urinario por HPLC; cuantificación del amonio plasmático por espectrofotometría; el estudio genético consistió en PCR, restricción enzimática o secuenciación directa, SSCP o MLPA.

Se diagnosticaron 49 casos de DCU. La deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC) fue el DCU más frecuente observado en 26/49 pacientes varones (hemicigos) y mujeres (heterocigotas sintomáticas), con mutaciones privativas del gen OTC. La deficiencia de argininosuccinato sintasa (ASS) fue observada en 19 casos, la mayoría de ellos de un grupo poblacional delimitado de CTLN1 con igual mutación. La deficiencia de argininosuccinato liasa (ASL) se diagnosticó en 4 casos que presentaban cambios "missense" frecuentes a nivel mundial. El 53% de los pacientes presentó inicio neonatal, observándose una evolución crítica luego de una crisis hiperamonémica con una mortalidad global total de 57% (28/49 casos) y una discapacidad global del 28% (6/21) entre los sobrevivientes. La tasa de detección promedio en nuestro centro es el 30% de lo esperado por año en Argentina.

La mayoría de los pacientes en nuestra serie mostraron un inicio neonatal severo, con una alta morbi/mortalidad. Se destaca la presencia de un grupo geográfico de alta prevalencia de una mutación puntual en ASS. Este trabajo muestra nuestra experiencia en la caracterización de los DCU y señala que estos defectos no son raros, sino que necesitan herramientas para su identificación, lo que llevará a mejorar los resultados a través del diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

Palabras Clave:

CICLO DE LA UREA, HIPERAMONEMIA, ENFERMEDADES RARAS, Metabolismo

Urea Cycle defects in Argentina. Rare or undiagnosed diseases? Local experience in its diagnosis and characterization

¹Silvera Ruiz SM, ¹Angaroni CJ, ¹Grosso CL, ²Guelbert N, ²Becerra A, ¹Peralta F, ¹Dodelson de Kremer R, ¹Laróvere LE

¹Centro de Estudio de las Metaboloopatías Congénitas, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Cátedra de Clínica Pediátrica, Fac. Cs. Médicas, UNC, Córdoba – Argentina; ²Sección Enfermedades Metabólicas, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.

Persona que presenta:

Silvera Ruiz SM, silene_cba@hotmail.com

Abstract:

Urea cycle defects (UCD) are inborn errors of ammonia detoxification / arginine synthesis. The severity of the UCD is very variable depending on the specific mutation involved in correlation with the residual enzymatic function. The exact incidence of UCD in Argentina is unknown due to the absence of neonatal screening or national registry. Most patients are detected symptomatically, increasing morbidity / mortality.

The aim is to present the local experience in diagnosis, molecular findings and monitoring of patients with UCD diagnosed at the Hospital de Niños de Córdoba.

According to the inclusion criteria, 600 patients were studied in the period 1998-2019. Biochemical methods included determination of plasma amino acids and urinary orotic acid by HPLC; quantification of plasma ammonia by spectrophotometry. The genetic study consisted of PCR, enzymatic restriction or direct sequencing, SSCP or MLPA.

49 cases of DCU were diagnosed. Ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency was the most frequent UCD observed in 26/49 male (hemizygote) and female (symptomatic heterozygous) patients, with OTC gene exclusive mutations. Argininosuccinate synthase (ASS) deficiency was observed in 19 cases, most of them from a delimited population group of CTLN1 with the same mutation. Argininosuccinate lyase (ASL) deficiency was diagnosed in 4 cases that presented frequent "missense" changes worldwide. Patients presented neonatal onset in 53% of cases, observing a critical evolution after a hyperammonemic crisis with a total global mortality of 57% (28/49 cases) and a disability of 28% (6/21) among survivors. The average detection rate in our center is 30% of the expected per year in Argentina.

Most of the patients in our series showed a severe neonatal onset, with high morbi / mortality. The presence of a high prevalence geographic group of a specific mutation in ASS stands out. This work shows our experience in the characterization of the DCU and indicates that these defects are not rare, but that they need tools for their identification, which will lead to improved results through early diagnosis and timely treatment.

Keywords:

UREA CYCLE, HYPERAMONEMIA, RARE DISEASES, metabolism