



---

## RELATO DE CASO

---

# *Deficiência de ornitina transcarbamilase: diagnóstico neonatal*

## *Ornithine transcarbamylase deficiency: Neonatal diagnostic*

Cristina Araujo Guimarães Ulhôa<sup>1</sup>, Cynthia T. Barrett<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Alertar os pediatras para a deficiência de enzimas do ciclo da uréia. Essa patologia deve ser lembrada, pois o prognóstico do recém-nascido está diretamente relacionado com a precocidade do diagnóstico e a instituição de uma terapêutica adequada.

**Método:** Apresentamos um paciente que, após 48 horas de vida, iniciou com quadro de sonolência, letargia, vômitos e convulsão, tendo-se pensado, inicialmente, em sepsis neonatal. Após excluído esse diagnóstico, foi diagnosticada deficiência de ornitina transcarbamilase (OTC).

**Resultado:** O paciente foi tratado e acompanhado até a idade de um ano, quando foi submetido ao transplante hepático com boa evolução e controle da doença.

**Conclusão:** A deficiência de ornitina transcarbamilase (OTC), é rara, porém muito grave. O recém-nascido que apresentar um quadro clínico semelhante ao de um recém-nascido séptico, porém sem contexto infeccioso, deve ser investigado para essa patologia, pois o prognóstico está diretamente relacionado com a rapidez do diagnóstico e do tratamento.

*J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(2): 131-134: ornitina transcarbamilase, teste do alopurinol, hiperamonemia, ácido orótico.*

### Abstract

**Objective:** To draw pediatricians' attention to a urea cycle enzyme deficiency. The prognosis is directly related to the early diagnosis and treatment.

**Methods:** We describe a newborn patient who present lethargy, vomitus and seizures 48 hours after birth. We investigated this patient and the diagnosis of ornithine transcarbamylase deficiency was made. Treatment was started immediately.

**Results:** We followed the patient until he was 1 year old, when he had liver transplant with a good outcome of the disease.

**Conclusion:** The ornithine transcarbamylase deficiency is a rare and very serious disease. Any newborn whose evolution is similar to that of a septic patient without any infection must be investigated for this disease. The prognosis is directly related to the early diagnosis and treatment.

*J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(2): 131-134: ornithine transcarbamylase, allopurinol test, hyperammonemia, orotic acid.*

### Introdução

A deficiência da ornitina transcarbamilase (OTC) é a deficiência mais comum no ciclo da uréia; sua incidência é de 1:50.000 recém-nascidos, sendo sua herança genética ligada ao cromossoma X.

A deficiência dessa enzima acarretará um aumento do nível da uréia plasmática, podendo provocar danos irreversíveis ao recém-nascido, se este não for diagnosticado e tratado a tempo.

Essa patologia afeta recém-nascidos inicialmente hígidos e está relacionada com a intolerância protéica, iniciando sua sintomatologia entre 48 horas e uma semana de vida. Após a introdução da dieta, os recém-nascidos apresentarão sintomas de letargia, sonolência acentuada, hipotonia, vômito e instabilidade térmica. Com o quadro descrito acima, o primeiro diagnóstico clínico a ser pensado é o de sepsis neonatal, porém o recém-nascido não apre-

---

1. Fellow de Neonatologia e CTI-Neonatal na UCLA (Universidade da Califórnia, Los Angeles).

2. Professora – Chefe de Neonatologia e CTI-Neonatal na UCLA (Universidade da Califórnia, Los Angeles).

Hospital da Universidade da Califórnia, Los Angeles (UCLA).

sentará nenhuma resposta ao tratamento com antibioticoterapia. Neste caso deve ser solicitada dosagem sérica da amônia para se excluir ou confirmar o diagnóstico de patologias do ciclo da uréia.

### Relato de caso

C.V., sexo masculino, nascido em 21.08.96, parto cesárea. Mãe G5 P4-5, idade gestacional 40 semanas pela DUM e exame físico. Exames de pré-natal: VDRL negativo, rubéola imune, PPD positivo com RX de tórax normal, GS A, Rh positivo, Du negativo.

A mãe apresentou diabetes gestacional aos 8 meses. Fez uso de insulina com controle adequado do diabetes.

Foi realizada a dosagem sérica de alfa-feto proteína materna, que apresentou-se diminuída, porém com amniocentese normal.

Ao nascimento, a criança apresentou Apgar 1'8 e 5'9. Peso de nascimento de 3.790 gramas. Ao primeiro exame, apresentava-se sem qualquer alteração.

Após 48 horas de vida, quando receberia alta hospitalar, foi notado que o paciente apresentava-se icterico, com sonolência acentuada e deficiente aceitação alimentar, sendo assim transferido para o CTI neonatal para exclusão de sepsis. Foi colhido sangue para dosagens de bilirrubina, hemograma, solicitada urocultura e tentada punção lombar, esta sem êxito.

Os resultados dos exames foram normais, exceto pela bilirrubina, que se encontrava alterada Bt: 7, Bi: 0,9, Bd: 6,1.

Introduziu-se empiricamente ureidopenicilina (mezlocillin) e gentamicina, com dose para cobertura de SNC. Neste mesmo dia, após introdução venosa de fluidos e antibioticoterapia, o paciente continuava letárgico, sem aceitar dieta, hipotônico e hipotérmico. Após 24 horas, apresentou crise convulsiva focal (membro superior direito), sendo iniciado fenobarbital 20mg/kg, seguido da dose de manutenção. Foi feita tomografia cerebral, que apresentou resultado normal.

O paciente apresentou um quadro de apnéia e bradicardia, sem qualquer resposta ao uso de máscara, sendo intubado e colocado em ventilação mecânica.

O paciente foi transferido para o Centro Médico da UCLA (Universidade da Califórnia, Los Angeles), nos Estados Unidos, para esclarecimento diagnóstico, onde foram repetidos os exames e acrescentada a dosagem sérica da amônia, cujo resultado foi 1.284 mmol/l (valor normal de até 200 mmol/l). Com esse resultado, foi iniciado estudo metabólico, tendo apresentado citrulina muito baixa e arginina no limite inferior da normalidade, consistente com o diagnóstico de deficiência de OTC.

Realizado tratamento de urgência para diminuição do nível da amônia (exsanguíneo-transfusão e diálise peritoneal), com queda progressiva dos níveis da amônia.

O paciente foi colocado em nutrição parenteral total com nefroamina, introduzindo-se benzoato de sódio 250mg (para diminuição do nível da amônia), cisaprida, hidrocloreto de arginina 0,3meq 3 vezes ao dia (para a diminuição do nível de nitrogênio plasmático), fenobarbital, levocarnitina 200mg 2 vezes ao dia (para ganho de peso, necessário para antecipar o transplante).

Após 48 horas de introdução da terapêutica, o paciente apresentou superficialização do quadro comatoso, com movimentos espontâneos. O valor da amônia nesta data era de 120 mmol/l.

### Comentário

Dentre as enzimas que fazem parte do ciclo da uréia, a deficiência de OTC é a mais comum, sendo sua incidência de 1:50.000 recém-nascidos.

A OTC tem sua herança ligada ao sexo, sendo as mulheres carreadoras da doença (ionização desfavorável do cromossoma X). A alteração genética está localizada em Xp21.1<sup>1,2</sup>.

A doença geralmente manifesta-se após 48 horas de vida, quando já ocorreu ingestão protéica<sup>1</sup>. Essa patologia ocorre em crianças a termo, que se apresentam normais ao nascimento, possibilitando o diagnóstico diferencial com hiperamonemia transitória, que geralmente afeta recém-nascidos pré-termo e não deixa seqüelas<sup>5</sup>.

A criança apresenta-se inicialmente letárgica, com dificuldade para alimentar-se e torporosa. Com o quadro descrito acima, o primeiro diagnóstico a ser pensado é o de sepsis neonatal. No entanto, a história materna é negativa para infecção, o pré-natal sem qualquer alteração, e a criança não responde ao tratamento com antibioticoterapia. Quando o diagnóstico é retardado, a criança pode evoluir com letargia acentuada, encefalopatia metabólica e coma. Outros sinais de disfunção do SNC são convulsão, hipotonia, edema cerebral e hemorragia intracraniana, muitas vezes com lesão irreversível do SNC<sup>6,7</sup>.

A biópsia hepática em pacientes portadores dessa patologia demonstra formações vesiculares com ou sem áreas de fibrose, com grau variável de comprometimento hepático<sup>1,6,8,9</sup>.

O teste do alopurinol ajuda a diagnosticar os pacientes portadores da deficiência de OTC, principalmente aqueles com início tardio da doença. O teste é realizado através da ingestão do alopurinol, com posterior dosagem do ácido orótico na urina, confirmando ou excluindo patologias que fazem parte do ciclo da uréia. O oxipurinol-ribonucleotídeo, que é derivado do alopurinol, inibe a 5-fosfato orotidina, resultando em orotidinúria e acidúria orótica<sup>8,9</sup>. Esse método é seguro e com pequena chance de resultado falso-negativo<sup>10</sup>.

### Diagnóstico Laboratorial

Achados laboratoriais anormais incluem aminoácidos plasmáticos, metabólitos urinários (pirimidina), aumento da uréia plasmática, hiperbilirrubinemia direta e aumento das trasaminases.

Achados laboratoriais específicos da doença são diminuição de citrulina e arginina plasmáticas, acúmulo de ácido orótico na urina (hiperorotocacidúria), hiperamoniemia progressiva e gasometria arterial com alcalose respiratória primária.

O diagnóstico pré-natal pode ser feito através da análise de DNAC OTC obtido por amostra de vilosidade coriônica, amniocentese ou biópsia hepática fetal<sup>11,12</sup>.

### Tratamento

A providência imediata a ser tomada é reduzir o nível sérico da amônia, que geralmente encontra-se muito elevado, causando danos irreversíveis ao recém-nascido. Essa redução da amônia é feita através de diálise peritoneal ou diálise veno-venosa contínua (pela dificuldade de se fazer hemodiálise em recém-nascidos) e exsanguíneo transfusão<sup>13,14</sup>.

Kodama et al.<sup>15</sup> demonstraram que o uso venoso de arginina leva a uma melhora importante da hiperamoniemia em pacientes com deficiência de OTC com manifestação tardia da doença.

Após a redução do nível da amônia, deve ser utilizado Benzoato de Sódio e Fenil-acetato de Sódio, aminoácidos essenciais, reintroduzindo-se a dieta com baixo teor protéica<sup>16</sup>.

O tratamento prospectivo com restrição protéica e combinação de Benzoato de Sódio com Fenil-acetato de Sódio tem sido utilizado em recém-nascidos com diagnóstico de deficiência de OTC, sendo observado um desenvolvimento neurológico favorável<sup>17</sup>.

O tratamento curativo é o transplante hepático<sup>1,18,19</sup>.

A deficiência da OTC é uma patologia que se manifesta com um quadro clínico semelhante ao de várias outras patologias que afetam os recém-nascidos; no entanto, o atraso em seu diagnóstico pode causar danos irreversíveis aos portadores dessa doença.

Quando um recém-nascido AIG, termo, com história materna negativa para infecção e que se encontrava sem alterações até as primeiras 48 horas de vida, iniciar com quadro clínico de sonolência, dificuldade para se alimentar e hipotonia, com piora clínica progressiva, a deficiência de OTC deve ser lembrada como um dos diagnósticos diferenciais. Durante a solicitação dos exames laboratoriais, deve ser solicitada a dosagem da amônia plasmática e, se esta apresentar-se aumentada, deve ser iniciado estudo metabólico imediato.

### Referências bibliográficas

1. Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS. ed. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7ª ed. New York: Mc Graw Hill; 1995.p.1187-1232.
2. Rozen R, Fox JE, Hack AM, Fenton WA, Horwich AL, Rosenberg LE. DNA analysis for ornithine transcarbamilase deficiency. J Inherited Metab Dis 1986; 9:49-57.
3. Batshow ML. Hiperamoniemia. Curr Probl Pediatr 1984; 14:1-69.
4. Russel A, Levin B, Oberholzer VG, Sinclair L. Hiperamoniemia: a new instance of an inborn enzymatic defect of the biosynthesis of urea. Lancet 1962; 2:699-700.
5. Ballard RA, Vinocur B, Reynolds JW, Wennberg RP, Merritt A, Sweetman L et al. Transient hyperamoniemia of the preterm infant. N Engl J med 1978; 299:920-25.
6. Batshow ML, Brusilow SW. Treatment of hyperamoniemia coma caused by inborn errors of urea synthesis. J Pediatr 1980; 97:893-90.
7. Finkelstein JE, Hauser ER, Leonard CO, Brusilow SW. Late-onset ornithine transcarbamilase deficiency in male patients. J Pediatr 1990; 117:897-902.
8. Burlina AB, Ferrari V, Dionisi VC, Bordugo A, Zacchello F, Tuchman M. Allopurinol challenge test in children. J Inherited Metab Dis 1992; 15:707-12.
9. Hauser ER, Finkelstein JE, Valle D, Brusilow W. Allopurinol-induced orotidinuria: a test for mutations at the ornithine transcarbamilase locus. N Engl J Med 1990; 322: 1641-45.
10. Spada M, Guardamagna O, Rabier D, van der Meer SB, Parvy P, Bardet J, et al. Recurrent episodes of bizarre behavior in a boy with ornithine transcarbamilase deficiency: diagnostic failure of protein loading and allopurinol challenge tests. J Pediatr 1994; 125:249-51.
11. Brusilow SW, Danney M, Waber LJ, Batshaw M, Burton B, Levitsky L, et al. Treatment of episodic hyperamoniemia in children with inborn errors of urea synthesis. N Engl J Med 1984; 310:1630-34.
12. Kamoun P, Fensom AH, Shin YS, Bakker E, Colombo JP, Munnich A, et al. Prenatal diagnosis of the urea cycle diseases: a survey of the European cases. Am J Med Genet 1995; 55:247-50.
13. Thompson GN, Butt WW, Shann FA, Kirby DM, Henning RD, Howells DW, et al. Continuous venous hemofiltration in the management of acute decompensation in inborn errors of metabolism. J Pediatr 1991; 118:879-94.
14. Falk MC, Knight JF, Roy LP, Wilcken B, Schell DN, O'Connell, et al. Continuous venovenous hemofiltration in the acute treatment of inborn errors of metabolism. Pediatr Nephrol 1994; 8:330-33.
15. Kodama H, Mory Y, Kubota K, Iitsuka T, Nakazato Y, Abe T. Intravenous arginine dramatically improved hyperamoniemia in patient with late-onset ornithine Transcarbamilase deficiency. Tohoku J Exp Med 1996; 180: 83-6.
16. Maestri NE, Brusilow SW, Clissold DB, Bassett SS. Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamilase deficiency. N Engl J Med 1996; 335:855-59.
17. Maestri NE, Hauser ER, Bartholomew D, Brusilow SW. Prospective treatment of urea cycle disorders. J Pediatr 1991; 119:923-28.

18. Hasegawa T, Tzakis AG, Todo S, Reyes J, Nour B, Finegold DN, et al. Orthotopic liver transplantation for ornithine transcarbamilase deficiency with hyperammonemic encephalopathy. *J Pediatr Surg* 1995; 30:863-65.
19. Inui A, Fujisawa T, Komatsu H, Tanaka K, Inui M. Histological improvement in native liver after auxiliary partial liver transplantation for ornithine transcarbamilase deficiency [letter]. *Lancet* 1996; 348:751-52.

Endereço para correspondência:

Dra. Cristina A. G. Ulhôa,

Rua Porto Carrero nº 91, apto. 101

Gutierrez - CEP 30.440-150 - Belo Horizonte - MG

Fones: (031) 297.0696 / 979.3212 - Fax (031) 297.0610

E-mail:ulhoa@gold.com.br