

El diagnóstico de confirmación se obtiene al observar una reducción de la captación de radioyodo en la gammagrafía (1-3%) durante la fase de hipertiroidismo. En pacientes con una clínica típica, esta prueba puede ser omitida y monitorizarse la función tiroidea. Si el dolor se resuelve y la función se normaliza en varias semanas, el diagnóstico de tiroiditis subaguda estará hecho⁴. Para pacientes en los que la presentación clínica sea atípica se puede emplear una ecografía para diferenciarlo de otras enfermedades⁵.

En cuanto al diagnóstico diferencial, además de realizarlo con enfermedades de la esfera otorrinolaringológica, con la que habitualmente se confunde, se debe hacer también con toda enfermedad tiroidea que curse con dolor. Esto incluye tiroiditis agudas⁶, que se trata de infecciones bacterianas de la glándula que se acompaña de fiebre alta; tiroiditis traumática, en pacientes con antecedentes de traumatismos directos o exploraciones agresivas; y tiroiditis por radiación, que puede suceder en casos previamente tratados con radioyodo.

En esta paciente, dado que la fase hipertiroidea era prolongada y se iniciaron tardíamente los síntomas de hipertiroidismo, decidimos realizar el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Graves, que también puede asociar dolor⁷ o incluso comienza tras una tiroiditis subaguda⁸. El motivo del dolor no ha sido aclarado, y su inicio tras una tiroiditis se debe a la generación de una respuesta inmune tras la destrucción de la glándula tiroidea por la inflamación. La negatividad de las determinaciones inmunológicas y la ausencia de captación tiroidea en la gammagrafía nos ayudó a realizar el diagnóstico diferencial entre el hipertiroidismo de la tiroiditis subaguda y de la enfermedad de Graves.

El tratamiento de estos pacientes debe ir dirigido a aliviar el dolor. Habitualmente el uso de AINE suele ser eficaz. Si no se obtiene mejoría en 2 o 3 días se debe sustituir por prednisona⁹ a una dosis de unos 40 mg al día, que puede ser usada de inicio si el dolor es muy severo. El tratamiento que haya sido eficaz se deberá mantener hasta que el dolor desaparezca y luego reducirlo gradualmente. Si presenta síntomas de hipertiroidismo debemos utilizar bloqueadores beta¹⁰. Las tionamidas no son eficaces porque no es un problema de síntesis sino de liberación de hormona tiroidea ya sintetizada.

Bibliografía

1. Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incident cohort: Olmsted County, Minnesota study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2100-5.
2. Overview of thyroiditis [database on the Internet]. Ross DS. 2013 [about 6p.] [consultado 20 Ago 2013]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroiditis>
3. Zufía García FJ, Gómez Mateos MA, Castro Muñoz E. Tiroiditis subaguda como causa de hipotiroidismo permanente. *Semerger.* 2000;26:364-5.
4. Subacute thyroiditis [database on the Internet]. Ross DS. 2013. [about 7p.] [consultado 20 Ago 2013]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/subacute-thyroiditis>
5. Ruchala M, Szczepanek E, Sowinski J. Sonoelastography in de Quervain thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:289-90.
6. Paes JE, Burman KD, Cohen J, Franklyn J, McHenry CR, Shoham S, et al. Acute bacterial suppurative thyroiditis: A clinical review and expert opinion. *Thyroid.* 2010;20:247-55.
7. Alves C, Eidson MS, Zakarija M, McKenzie JM. Graves disease presenting as painful thyroiditis. *Eur J Pediatr.* 1989;148:603-4.
8. Bartalena L, Bogazzi F, Pecori F, Martino E. Graves' disease occurring after subacute thyroiditis: Report of a case and review of the literature. *Thyroid.* 1996;6:345-8.
9. Yamamoto M, Saito S, Sakunda T, Fukazawa H, Yoshida K, Kaise K, et al. Effect of prednisolone and salicylate on serum thyroglobulin level in patients with subacute thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;27:339-44.
10. Pérez Unanua MP, Mateo Pascual C, Muñoz González Y, Ruiz Begué M, Ortega Inclán N. Manejo de la patología tiroidea en Atención Primaria I. Cribado de patología tiroidea. *Hipotiroidismo. Semergen.* 2008;34:493-7.

A. Peña-Irún^{a,*}, A.R. González-Santamaría^b
y F. Munguía-Rozadilla^a

^a Gerencia Atención Primaria, Centro de Salud El Sardinero, Santander, Cantabria, España

^b Gerencia Atención Primaria, Servicio de Urgencias y Emergencias Sanitarias 061, Santander, Cantabria, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alvaro290475@hotmail.com
(A. Peña-Irún).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2014.01.005>

Trastornos del ciclo de la urea en atención primaria



Urea cycle disorders in primary care

Los trastornos del ciclo de la urea pertenecen al grupo de enfermedades conocidas como errores innatos del metabolismo (EIM). Este ciclo metabólico convierte el amoníaco tóxico procedente del nitrógeno de las proteínas de la dieta en urea no tóxica que se excreta por la orina¹.

El ciclo completo se realiza en el hígado mediante 6 enzimas, siendo una de ellas la ornitina-transcarbamilasa (OTC).

La frecuencia estimada para los defectos del ciclo de la urea es de 1:25.000-46.000 nacimientos^{1,2}, suponiendo hasta el 60% de las hiperamoniemias graves neonatales, siendo casi la mitad de ellas por el déficit de OTC^{2,3}.

El déficit de OTC es de herencia ligada al cromosoma X⁴ (Xp21.1), generando una enorme variabilidad de presentaciones clínicas atribuibles a más de 90 mutaciones descritas para la enzima y al número de hepatocitos en los cuales el cromosoma x activo porte el alelo mutado^{5,6}.

Los varones homocigóticos suelen comenzar con un coma hiperamonémico en el periodo neonatal, mientras que las mujeres pueden estar asintomáticas o presentar síntomas^{7,8} en edades más avanzadas, siendo los más comunes los

vómitos, ataxia, síntomas psiquiátricos o coma, secundarios generalmente a intoxicaciones endógenas por estados hipermetabólicos (fiebre, ejercicio intenso o ayuno prolongado, etc.), o bien secundarios a agentes externos (fármacos, pesticidas, fertilizantes, etc.). Es por ello que los portadores de una mutación se encuentran en permanente riesgo de descompensación aguda potencialmente grave.

Bioquímicamente^{7,8} existe amonio, glutamina y alanina elevadas en sangre, aumento de ácido orótico en orina y disminución de citrulina plasmática. Estos datos, junto con un incremento de excreción de ácido orótico tras una sobrecarga de alopurinol, establecen el diagnóstico bioquímico del déficit de OTC. La biopsia hepática y el análisis de ADN confirmarán la sospecha analítica.

Su pronóstico, por tanto dependerá del grado de deficiencia enzimática, de la edad, de la precocidad del diagnóstico y de la rapidez con la que se inicie el tratamiento.

Presentamos el caso de un varón de 17 años portador de esta mutación que falleció tras un proceso agudo de 3 semanas de evolución.

Dicho paciente fue diagnosticado de hiperbilirrubinemia no conjugada, síndrome de Gilbert y déficit de factores VII y X de la coagulación. Como antecedentes familiares destacan 2 fallecimientos: un tío materno por una insuficiencia hepática no filiada y un primo segundo por muerte súbita a los 17 años.

El proceso se inició con un cuadro de malestar general que derivó a una parálisis facial periférica derecha instaurándose tratamiento con prednisona en pauta decreciente.

Diez días después acudió a urgencias de su hospital por empeoramiento del malestar general, astenia, náuseas y nerviosismo. Tras la exploración no se constataron signos de alarma y se le derivó a domicilio para observación.

Al día siguiente en su centro de salud se evidenció un ligero tinte icterico en piel y mucosas sin otros hallazgos. La analítica urgente, solicitada para confirmar la sospecha clínica de exacerbación de su síndrome de Gilbert secundario a la toma de prednisona, mostró los siguientes resultados: bilirrubina total (Bt) 5,27 ng/dl, AST 59 U/l, ALT 269 U/l, actividad de protrombina 47%, INR 1,7 y fibrinógeno 121.

Al día siguiente, dado el empeoramiento de su estado general y con cifras de Bt de 7,1 ng/dl, fue ingresado con la sospecha de insuficiencia suprarrenal aguda secundaria a la toma de prednisona.

Ya en planta las cifras de amoniaco eran de 423 μ g/dl. Ese día presentó desorientación temporoespacial, fluctuaciones de la consciencia, ictericia y un marcado *flapping*. Aunque el TAC resultó normal, se le trasladó a la UCI. El amoniaco aumentó a 433 μ g/dl, la ecografía abdominal fue normal y la actividad de protrombina descendió al 44%. El cuadro, compatible con encefalopatía hepática, mejoró tras sedación suave y fluidoterapia, pero 2 h después presentó disminución de agudeza visual, agitación psicomotriz y, posteriormente disminución del nivel de consciencia.

Aunque estuporoso, estaba estable hemodinámicamente. Se solicitó una segunda TAC, una ECG y un estudio del líquido cefalorraquídeo, y aunque todos ellos fueron normales, las cifras de amoniaco y de Bt empeoraron notablemente, 1.723 μ g/dl y 10,7 ng/dl, respectivamente.

Al día siguiente sufrió una hemiconvulsión clónica izquierda muy intensa, y unas pocas horas después presentó midriasis bilateral arreactiva. El TAC cerebral informó de

una probable encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia subdural tentorial y pequeña hemorragia subaracnoidea.

Con la sospecha de alteración congénita en el metabolismo del ciclo de la urea se inició plasmaféresis y hemofiltración venovenosa continua para descenso de bilirrubina y amoniaco, el cual había llegado hasta 4.535 μ g/dl; también se añadió benzoato sódico, carboglutamina y L-carnitina, así como nutrición parenteral exenta de proteínas. Sin embargo, a las pocas horas se produjo el exitus tras 7 días de ingreso hospitalario.

De acuerdo con la familia se enviaron muestras de orina y sangre al centro de detección de alteraciones congénitas y se realizó biopsia hepática *postmortem*.

Tras el estudio se detectó la mutación c.622G > A/p.A208T, descrita en 1996 por van Diggelen, asociada al debut tardío y conservación de cierta actividad enzimática residual^{5,9}.

Su madre y tía son portadoras heterocigóticas de dicha mutación, así mismo se ha detectado la anomalía en un hermano en estado de hemizigosis, y en el abuelo materno tras el test de alopurinol.

La mayoría de los EIM son enfermedades de transmisión genética autosómicas recesivas por lo que suelen aparecer en el período neonatal o en la primera infancia, pero otras, debutan en edades posteriores, con la característica de que en hasta el 50% de los EIM de inicio tardío se presentan con una expresión clínica aguda intermitente, como ocurrió en nuestro paciente.

Nuestro joven presentaba un síndrome de Gilbert y una alteración de la coagulación, enfermedades que orientan a un problema hepático de fondo, a ello, además, hay que sumar los antecedentes de fallecimientos de familiares en edades precoces, que también hacen sospechar de un problema genético familiar.

La madre y la tía son portadoras y deben tener un patrón de heterocromatinización favorable, y el hermano y el abuelo, que sufren la misma mutación, y a pesar de que probablemente conserven una cierta actividad residual de la enzima, fueron informados del riesgo de descompensación hiperamoniémica ante situaciones de hipercatabolismo o por alta ingesta de proteínas.

Creemos que, aunque las técnicas de análisis molecular serán las que aporten los datos de interés en el conocimiento de estas enfermedades, la orientación diagnóstica debe iniciarse desde una minuciosa historia familiar y una adecuada exploración clínica, proceso en el que el pediatra primero y el médico de familia después, se hallan en una posición privilegiada para la detección precoz de estos pacientes con riesgo de padecer un EIM¹⁰⁻¹².

Tras el desenlace fatal de este paciente y la presencia del EIM en la familia, se realizó una reunión interna para poner en conocimiento de todos los profesionales del centro de salud el especial cuidado y manejo de este grupo familiar. Igualmente se anotó en la historia de todos los familiares los medicamentos y recomendaciones dietéticas a tener en cuenta.

Tras el caso expuesto y dado que el año 2013 ha sido declarado en España «año de las enfermedades raras», parece conveniente que se investigue esta enfermedad y sus métodos diagnósticos, para facilitar que forme parte de los *screening* neonatales, dado que su diagnóstico precoz

permitiría instaurar medidas higiénico-dietéticas y terapéuticas que eviten reagudizaciones potencialmente letales como ocurrió en nuestro paciente.

Bibliografía

1. Carretero M. Trastornos del ciclo de la urea. Vías metabólicas alternativas. *OFFARM*. 2004;23:136–8.
 2. Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr*. 2008;97:1420–5.
 3. Dalmau J, Aranda L, Vázquez RM. Trastornos del ciclo de la urea. *Pediatr Integral*. 2002;6:713–20.
 4. Pontón RA, Cabreriso MS. Errores innatos del metabolismo. Hiperamoniemia. Trastornos del ciclo de la urea. *Invenio*. 2008;11:105–24.
 5. Ausems M, Bakker E, Berger R, Duran M, van Diggelán O, Keulemans J, et al. Asymptomatic and late-onset ornithine transcarbamylase deficiency caused by a A208T mutation: Clinical, biochemical, and DNA analyses in a four-generation family. *Am J Med Genet*. 1997;68:236–9.
 6. Rowe PC, Newman SL, Brusilow SW. Natural history of symptomatic partial ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med*. 1986;314:541–7.
 7. Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. En: Scriver Ch R, Baudet AL, Sly WS, Valle MD, editores. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Eighth ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1187–232.
 8. Sanjurjo P, Rubio V. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ciclo de la urea. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Madrid: Ergon; 2001. p. 324–32.
 9. Van Diggelán OP, Zaremba J, He W, Keulemans JL, Boer AM, Reuser AJ, et al. Asymptomatic and late-onset ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency in males of a five-generation family, caused by an A208T mutation. *Clin Genet*. 1996;50:310–6.
 10. González D, Couce ML, Bueno MA, Aldámiz L. Cuando las enfermedades raras se convierten en algo urgente: los errores innatos del metabolismo en atención primaria. *Aten Primaria*. 2009;41:221–6.
 11. Pombo Alles G. Un minuto para las enfermedades raras. *Semerger*. 2010;36:545–6.
 12. Pombo Alles G, Pérez Martín Á, Mora Menezo MA, Avellaneda Fernández A, Gutiérrez Delgado E, Vejo Puente E, et al. *SEMERGEN* y las enfermedades raras. *Semerger*. 2008;34:429.
- O. Esteban-Jiménez^{a,*}, M.C. Martínez-Raposo-Piedrafita^a, M.J. Blasco-Pérez-Aramendia^b, A.D. Cebollada-Gracia^a y G. Herráiz-Gastesi^b
- ^a *Medicina Familiar y Comunitaria, Ciudad Sanitaria Valdefierro, Zaragoza, España*
^b *Atención Primaria, Ciudad Sanitaria Valdefierro, Zaragoza, España*
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: oscarej@hotmail.com
(O. Esteban-Jiménez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2014.01.004>