

Versión en línea 2500-5006

Revista Colombiana de Nefrología

Publicación anticipada en línea

El Comité Editorial aprobó para publicación este manuscrito, de acuerdo con los conceptos de los pares evaluadores.

Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Citación provisional: Wancjer Nelds B, Molano Triviño A, Yucuma Gutiérrez S, Martínez Montalvo C. Hiperamonemia como causa de diálisis no renal: Reporte de caso. Rev. Colomb. Nefrol. 2021;8(1):e385.

Recibido: 14.02.20

Aceptado: 28.09.20

Publicado en línea: 11.11.20

Caso clínico

Hiperamonemia como causa de diálisis no renal: Reporte de caso. Hyperammonemia as a cause of non-renal dialysis: Case report.

Benjamin Wancjer Nelds¹, Alejandra Molano Triviño¹, Samuel Yucuma Gutiérrez¹,
Carlos Mauricio Martínez Montalvo²

¹Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

²Medicina Interna, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia: carlosm.martinez@urosario.edu.co

Resumen

La hiperamonemia es una condición frecuente en pacientes cirróticos. En el contexto de una causa no cirrótica, esta se relaciona con aumento en su producción de amonio o alteración en su eliminación. La presentación clínica es inespecífica, va desde alteración del comportamiento hasta el coma, siendo una de las causas de diálisis no renal por determinados valores o refractariedad a manejo médico. Se presenta el caso de una mujer de 35 años, quien ingresa a urgencias con alteración del estado de conciencia, niveles de amonio elevados y masa hipervascular en hígado. Los estudios de aminoácidos limitantes del ciclo de la urea y ácido orótico urinario fueron normales. La biopsia de la lesión hepática reporta carcinoma hepático fibrolamelar. Se atribuye a esta patología la presencia de shunt portosistémico que causa la hiperamonemia. Se indica diálisis por persistencia de elevaciones de amonio con poca respuesta al tratamiento médico. En su evolución ameritó reinicio de reemplazo renal por reaparición de estado encefalopático al suspender la misma. Esta terapia se mantiene hasta el trasplante hepático realizado

como tratamiento del carcinoma, con posterior estabilización de niveles de amonio y suspensión de la diálisis.

Palabras clave: Carcinoma hepático fibrolamelar, hiperamonemia , encefalopatía, diálisis.

Abstract

Hyperammonemia is a common condition in cirrhotic patients. In the context of a non-cirrhotic cause, this is related to the increase in its production of ammonium or alteration in its elimination. The clinical presentation is nonspecific, from the alteration of the behavior to the coma, being one of the causes of non-renal dialysis due to certain values or refractoriness to medical management. The case of a 35-year-old woman is presented, who is admitted to the emergency department with altered state of consciousness, elevated ammonium levels and hypervascular mass in the liver. Biopsy of the liver lesion reports fibrolamellar liver carcinoma. The presence of a portosystemic shunt that causes hyperammonemia is attributed to this pathology. Dialysis is indicated by persistence of ammonium elevations with little response to medical treatment. In its evolution, it required a restart of renal replacement due to a reappearance of the encephalopathic state when it was suspended. This therapy is maintained until liver transplantation performed as a carcinoma treatment, with subsequent stabilization of ammonium levels and dialysis suspension.

Key Words: Fibrolamellar hepatic carcinoma, hyperammonia , encephalopathy, Dialysis.

Introducción

La hiperamonemia como causa de encefalopatía es una condición usualmente relacionada con cirrosis hepática y es un marcador de pobre pronóstico.⁽¹⁾ La

hiperamoniemia no cirrótica es una entidad rara, por lo cual requiere una confirmación de la muestra para evitar falsos positivos,⁽²⁾ y es una de las indicaciones de diálisis no renal cuando se observan valores de amonio elevados en forma persistente y con refractariedad a manejo médico.⁽³⁾ Las causas de hiperamoniemia se pueden agrupar en dos, la primera relacionada con un incremento en la producción de amonio en los que se incluye infecciones, desórdenes hemato-oncológicos, catabolismo aumentado, entre otros, y la segunda condición relacionada con disminución en la eliminación en la cual encontramos errores innatos del metabolismo de la urea, shunt portosistémico e inducidos por medicamentos.⁽⁴⁾ Variedad de tumores han sido relacionado con hiperamoniemia entre los cuales encontramos el carcinoma hepático fibrolamelar (FL-CHC), un tumor hepático primario no relacionado con enfermedad hepática previa o cirrosis, típico de personas jóvenes y causa hasta un 9% de los carcinomas hepatocelulares.⁽⁵⁾

Reportamos un caso raro de una mujer de 35 años con alteración del estado conciencia asociado a ictericia e hiperamoniemia severa con hallazgos de masa hepática e indicación de diálisis hasta solución de la causa posterior a trasplante hepático.

Reporte de caso

Mujer de 35 años con antecedente de masa abdominal en estudio y postparto 3 meses previos sin complicaciones. Ingresa al servicio de urgencias por cuadro consistente en alteración del estado de conciencia dado por episodio convulsivo. Se encuentra paciente con estabilidad hemodinámica, estuporosa, afebril con ictericia y hepatomegalia. Dentro de los paraclínicos se evidencia hiperbilirrubinemia de predominio directo, elevación de transaminasas e hiperamoniemia, tabla 1. Sus familiares refieren historia clínica negativa para consumo de alcohol, medicamentos, tóxicos, infecciones, pero mencionan-masa abdominal de aparición 9 meses previo. Debido a deterioro del estado de conciencia se decide asegurar vía aérea con

intubación orotraqueal y manejo en unidad de cuidado intensivo (UCI) con equipo multidisciplinario, con lactulosa, rifaximina y L- arginina y L- aspartato (LOLA).

Se determinaron otros exámenes como detección de virus de hepatitis B y C, virus de inmunodeficiencia humana, perfil de autoinmunidad y marcadores tumorales como alfafetoproteína, siendo todos negativos o en rango normal, tabla 1. En las ayudas imagenológicas se realiza una tomografía simple de cráneo que evidencia lesiones focales hipodensas en sustancia blanca periventricular de aspecto inespecífico sin efecto de masa (imagen1), ante hallazgos descritos en imagen cerebral no descartan neuro infección por lo cual realizan estudio de líquido cefalorraquídeo el cual se encontró sin alteraciones; Resonancia magnética nuclear de abdomen detecta hígado aumentado tamaño, con disminución de la intensidad de señal de manera difusa por infiltración grasa hepática; en el segmento VIII se observa lesión focal hepática de contornos lobulados hipervascular, forma irregular, con diámetro de 13 x 11 x 13 cm con compresión de venas suprahepáticas, vena cava inferior, vena porta intrahepática izquierda con compresión de la vía biliar intrahepática (imagen 2). Por el hallazgo de masa hepática se decide tomar biopsia de la lesión, con reporte histopatológico compatible con carcinoma fibrolamelar (imagen 3).

Durante su estadio en UCI ante persistencia de hiperamonemia y sin mejoría del estado de conciencia. La paciente es evaluada en conjunto con nefrología y genética, y se decide solicitar nuevos estudios para descartar defectos de metabolismo de la urea, encontrando aminoácidos limitantes del ciclo de la urea normales y niveles de ácido orótico urinario normales, tabla 1.

Debido a valores persistentemente elevados de amonio por encima de 500 ($\mu\text{g}/\text{dL}$) a pesar de manejo médico, se indica terapia de reemplazo renal en modalidad hemodiálisis continua, con mejoría del estado de encefalopatía y valores de amonio menor de 100($\mu\text{g}/\text{dL}$) por lo cual se suspendió en el día 4; se observa reincidencia de síntomas de encefalopatía, dos días después de suspensión de diálisis con nuevos valores de amonio en 320 ($\mu\text{g}/\text{dL}$), por lo cual se decide dejar de manera permanente hasta esclarecer diagnóstico.

En conjunto con hepatología teniendo en cuenta hallazgos imagenológicos, histopatológicos y paraclínicos, se llega a la conclusión de que la paciente es candidata a trasplante hepático. Paciente continuo en diálisis hasta realización de trasplante con posterior estabilización de niveles de amonio y suspensión de terapia de reemplazo renal. Debido a lo anterior, y al descartar errores innatos del ciclo de la urea, se atribuye como causa de la hiperamonemia de origen no cirrótico al shunt portosistémico por masa hepática compatible con carcinoma fibromalelar, debido a la respuesta satisfactoria de corrección de hiperamonemia posterior al trasplante hepático, constituyendo la diálisis una indicación infrecuente de causa no renal.

Discusión

El amonio es una molécula orgánica correspondiente a la forma catiónica del amoniaco, derivado de la urea procedente de la dieta y digestión de proteínas; este componente es conducido por la circulación portal hasta el hígado donde sufre un proceso metabólico de transaminación y deaminación oxidativa para posteriormente ser excretado por el riñón.^(2,6) En el contexto de acumulación de amonio, ya sea debido a mayor producción o defecto en eliminación, en el sistema nervioso central se ha evidenciado una toxicidad por acumulación de glutamina, proceso dado por inhibición de una enzima llamada glutaminasa.⁽⁷⁾ Los efectos clínicos de la elevación del amonio tienen un amplio espectro de presentación desde cambios del sueño, confusión, letargia y cambios de personalidad hasta confusión, convulsiones y coma; por lo antes mencionado, es de vital importancia una identificación temprana para evitar posibles noxas cerebrales que llevan consigo alteración de la homeostasis del agua cerebral produciendo cambios metabólicos, edema cerebral hasta hipertensión endocraneal.⁽⁸⁾ En el enfoque inicial de un paciente con alteración del estado de conciencia se debe descartar mimetizadores como son el síndrome de Wernicke-Korsakoff, alteraciones del sodio, hipoglicemia, alcalosis metabólico, hematoma subdural crónico y estatus epiléptico no convulsivo.⁽¹⁾ Nuestra paciente debuto con síndrome convulsivo asociado a niveles elevados de

amonio, sin antecedente de consumo crónico de alcohol, no estigmas de hepatopatía crónica, electrolitos y perfil metabólico normal. Además, llama la atención hallazgos de cambios estructurales a nivel de tomografía cerebral concordantes con los cambios fisiopatológicos que ejerce el amonio a nivel cerebral.

En el abordaje diagnóstico de un paciente con encefalopatía sin patología hepática previa el nivel de amonio elevado debe considerarse la posibilidad de alteración en el ciclo de la urea, en el cual su abordaje diagnóstico con medición de niveles de aminoácidos séricos, aminoácidos urinarios, ácido orótico urinario y ácidos orgánicos urinarios.^(5,9) En nuestro paciente los test realizados para diagnóstico de posibles errores innatos relacionados con el ciclo de la urea, fueron negativos por lo cual el diagnóstico se tornó más difícil. Entre las etiologías de hiperamonemia de origen no cirrótico están agrupadas así: 1. Incremento de la producción de amonio entre los que encontramos infección por bacterias productoras de urea (*Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *diphtheroids*, *Mycobacterium genavense*, *Herpes simplex*), desordenes hemato-oncológicos, quimioterapia, trasplante de órganos, aumento de consumo de proteínas o aumento en su catabolismo como es el caso en ejercicio intenso, trauma, convulsiones, sangrado gastrointestinal, uso de esteroides y nutrición parenteral. 2. Disminución en la eliminación como es en ureterosigmoidostomía, shunt portosistémicos, medicamentos (ácido valproico, carbamazepina, rivabirin y salicilatos), y por últimos los atribuidos a errores innatos del metabolismo.⁽⁹⁾ Dentro del enfoque de nuestro caso clínico se descartó el resto de diagnósticos quedando la opción de un shunt portosistémico.

Dentro de una etiología de un shunt portosistémico, sus causas pueden ser relacionadas según su ubicación intrahepática o extrahepática, en su mayoría son congénitas con manifestaciones tempranas. Otras causas incluyen lesión hepática hipervasculada con o sin efecto oclusivo venoso, para lo anterior el abordaje diagnóstico la biopsia hepática descarta cirrosis, esquistosomiasis o granulomas.⁽⁹⁾ El FL-CHC es un tipo histológico del carcinoma hepatocelular (CHC) que representa

el 1% de tumores primarios hepáticos, con incidencia de 0,02 casos/100.000 habitantes.⁽¹⁰⁾ Está causado por mutación *DNAJB1-PRKACA* en el cromosoma 19 con delección de 8 genes, siendo los más comunes *MUC4* (asociado a otros tumores gastrointestinales) y *GOLCA6L2*. El mecanismo de tumorigénesis en FL-CHC ha sido un misterio desde la identificación inicial de este cáncer en 1956. Sin embargo, se han logrado avances importantes durante el año pasado, tras el descubrimiento de la mutación *DNAJB1-PRKACA* por Honeyman et al.⁽¹¹⁾ La prevalencia de esta mutación en prácticamente todas las muestras de FL - HCC, junto con un genoma relativamente estable, sugiere fuertemente que la proteína de fusión es un impulsor primario de FL - HCC.⁽¹⁰⁾ Su mayor presentación es en adultos jóvenes con edad media de presentación a los 25 años, sin diferencia de género y con marcadores tumorales negativos. Descrito por primera vez en 1956, responsable de hasta el 9% de los tumores hepáticos con presencia del 66% de compromiso de lóbulo izquierdo hepático y desde 2009 con descripción de asociación con hiperamonemia.^(5,12,13) En el tratar de entender la fisiopatología de la hiperamonemia en este tipo de cáncer se relación con el efecto de una lesión hepática grande hipervascular con presencia de shunt que disminuye el aclaramiento de productos nitrogenados.^(8,12) En la presentación de nuestro caso se observa una masa con gran ocupación de lóbulo hepático derecho, con presencia de oclusión venosa como causa de hiperamonemia debido a shunt portosistémico al descartarse las otras etiologías y la mejoría con trasplante hepático.

Dentro de las terapias para hiperamonemia se incluye tratamiento de presión intracraneal con manitol, hiperventilación e inducción de hipotermia; en el control de la producción endógena de amonio esta el uso de lactulosa, dieta, antibióticos y limitación de la actividad muscular, para la eliminación el empleo de diálisis, benzoato de sodio y LOLA , suplemento de sustratos de ciclo de la urea con arginina y L- carnitina y por ultima instancia el trasplante hepático.^(9,13) La hiperamonemia es una de las indicaciones de diálisis no renal, puede ser usado de primera línea cuando los niveles de amonio excede 500 µg/dL, pero puede ser utilizada en valores entre 250-500 µg/dL si la terapia médica no es disponible o

presenta refractariedad al mismo, pudiendo ser suspendida cuando se alcancen valores menores de 200 $\mu\text{g/dL}$. El tratamiento anterior puede ser reforzado con la administración de arginina.⁽⁵⁾

Se presenta un caso raro de un FL-CHC el cual ocasiono la presencia de hiperamonemia severa asociado a encefalopatía, quien en su primer abordaje se hizo necesario realizar estudios metabólicos y test de errores innatos de ciclo de urea los cuales fueron normales. Se documenta la presencia de lesión hipervascular que condiciono compresión venosa llevando a un shunt portosistémico responsable de la refractariedad al manejo médico, el cual resuelve con diálisis y tratamiento quirúrgico consistente en trasplante hepático.

Imagen 1. Tomografía simple de cráneo en paciente con hiperamonemia y carcinoma fibrolamelar.

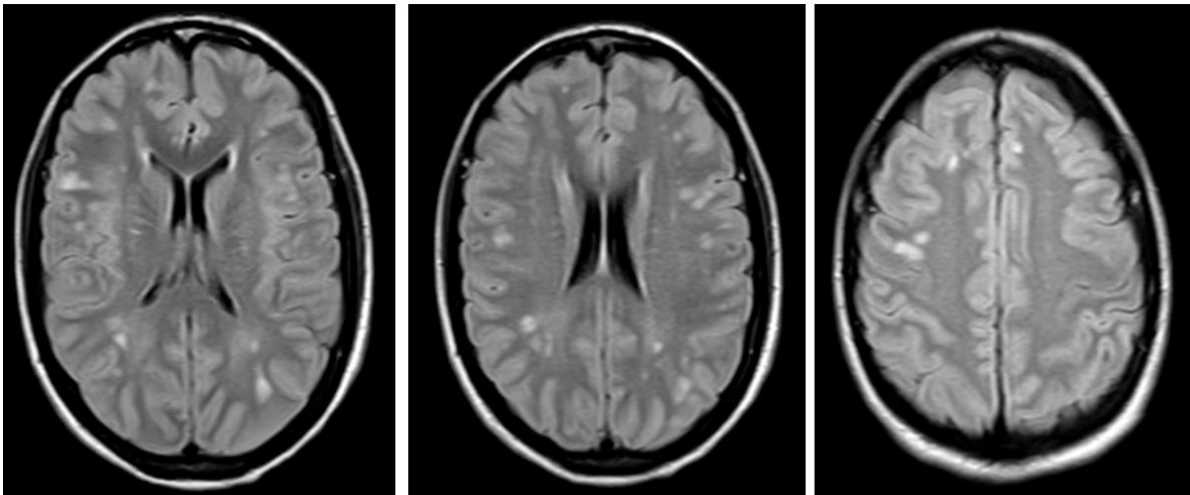


Imagen 2. Resonancia Magnética de abdomen con hiperamonemia y carcinoma fibrolamelar.

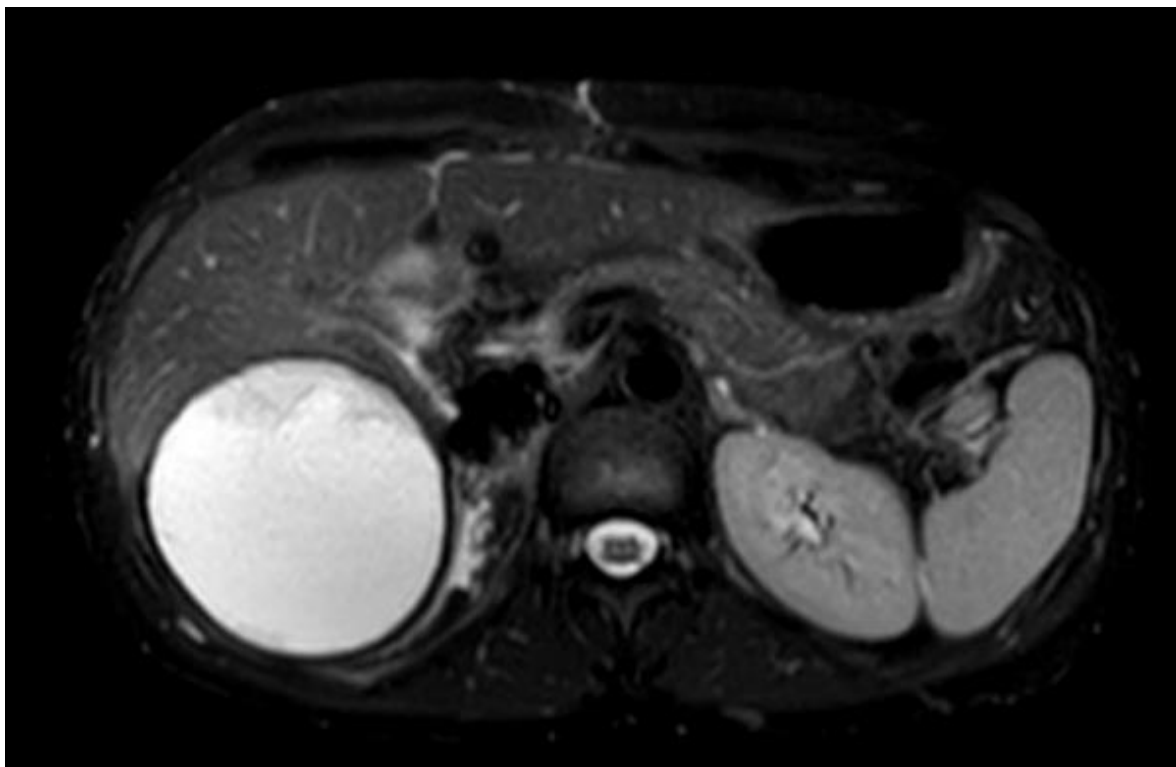


Imagen 3. Biopsia hepática de carcinoma fibrolamelar.

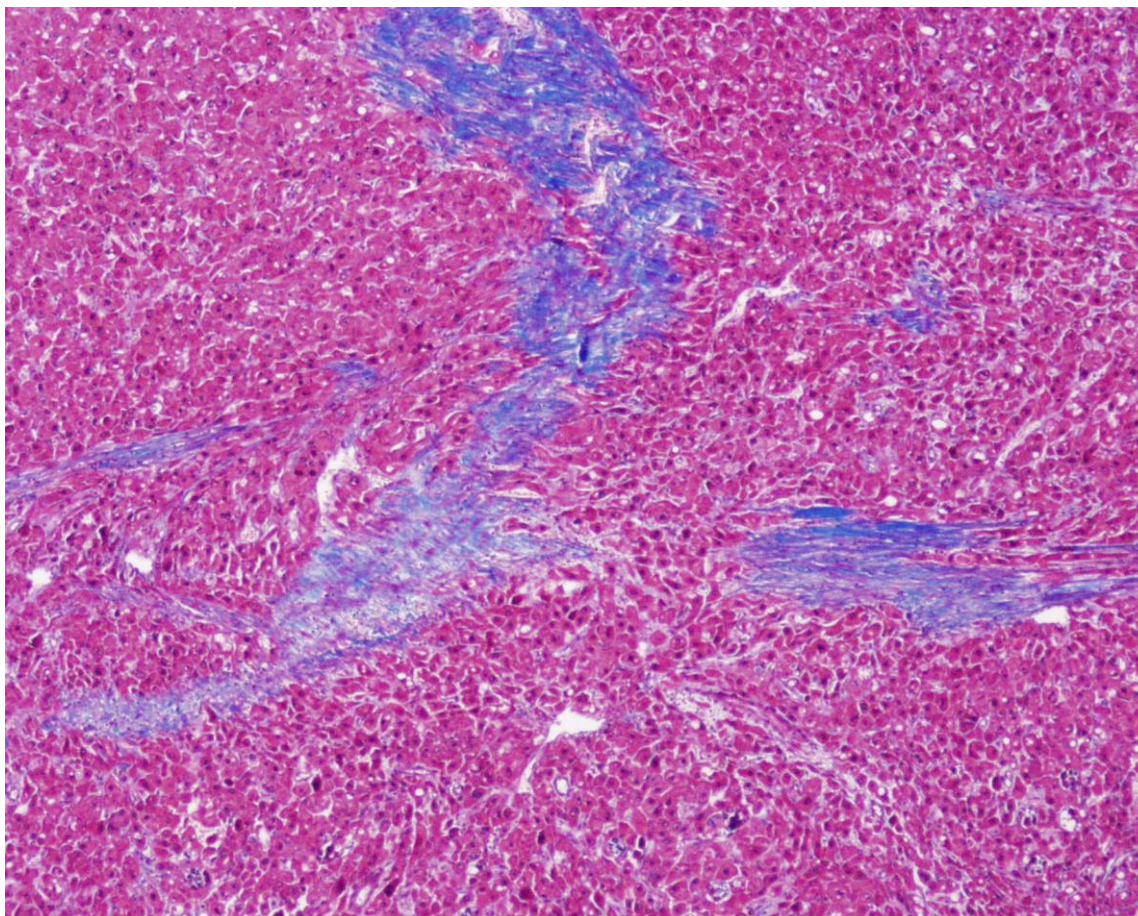


Tabla 1. Laboratorios durante curso de enfermedad

Reporte de paraclínicos			
Leucocitos(/uL)	10,940	VSG	86
Hemoglobina(g/dL)	15	Albumina	2.2
Plaquetas(/uL)	544,000	Proteínas totales	4.6
Bilirrubina(mg/dL)	2.73	AFP	1.16
Bilirrubina directa	2	Anticuerpos anticitrulínicos	< 7. 0 (0- 16. 9)
AST (IU/L)	264	Arginina (nmol/ml)	18 (13-128).
ALT (IU/L)	261	Ornitina(nmol/ml)	68 (16-129)
FA (IU/L)	477	Citrulina(nmol/ml)	9 (1-33)

PT (sec)/INR	13.1/1.2	AOU(mmol/mol creatinine)	0.5 (0.4-5.1)
BUN (mg/dL)	18.2	Amonio (µg/dL)	595.7
Creatinina(mg/dL)	0.51		

ALT: Alanino aminotransferasa, AST: Aspartato aminotransferasa, FA: Fosfatasa alcalina, PT: Tiempo protrombina, BUN: Nitrogeno ureico en sangre, VSG: Volumen sedimentación globular, AFP: Alfa feto proteína, AOU: Acido orotico urinario.

Conflicto de intereses: Ninguno

Financiación: ninguna

Contribución de los autores: todos los autores contribuyeron en Búsqueda, redacción, realización y correcciones del artículo

Referencias

1. Allampati S, Mullen KD. Hepatic encephalopathy. *Handb Liver Dis.* 2017;207–16.
2. Téllez Villajos L, Aicart Ramos M, Moreira Vicente V. Hiperamonemia en pacientes adultos sin cirrosis. *Med Clin (Barc).* 2013 Dec 7;141(11):494–500.
3. Role of Dialysis in Acute Toxic Encephalopathy Secondary to Hyperammonemia. *Am J Kidney Dis.* 2017 Apr 1;69(4):A69.
4. Laish I, Ben Ari Z. Noncirrhotic hyperammonaemic encephalopathy. *Liver Int* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2020 Feb 24];31(9):1259–70. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1478-3231.2011.02550.x>
5. Chapuy CI, Sahai I, Sharma R, Zhu AX, Kozyreva ON. Hyperammonemic Encephalopathy Associated With Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: Case Report, Literature Review, and Proposed Treatment Algorithm. *Oncologist* [Internet]. 2016 Apr [cited 2020 Feb 24];21(4):514–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26975868>
6. Hawkes ND, Thomas GA, Jurewicz A, et al.. Non-hepatic hyperammonaemia: A potentially reversible cause of encephalopathy. *Postgrad Med J.* 2001;77(913):717-722. doi:10.1136/pmj.77.913.717.
7. Brusilow SW, Koehler RC, Traystman RJ, Cooper AJL. Astrocyte Glutamine Synthetase: Importance in Hyperammonemic Syndromes and Potential Target for Therapy. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2010 Oct [cited 2020 Feb 24];7(4):452–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20880508>
8. Surjan RC, Dos Santos ES, Basseres T, Makdissi FF, Machado MA. A Proposed Physiopathological Pathway to Hyperammonemic Encephalopathy in a Non-Cirrhotic Patient with Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma without Ornithine Transcarbamylase (OTC) Mutation. *Am J Case Rep* [Internet]. 2017 Mar 8 [cited 2020 Feb 24];18:234–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28270654>
9. Summar ML, Mew NA. Inborn Errors of Metabolism with Hyperammonemia:

- Urea Cycle Defects and Related Disorders [Internet]. Vol. 65, Pediatric Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018 [cited 2020 Feb 24]. p. 231–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29502911>
10. Riggle KM, Turnham R, Scott JD, Yeung RS, Riehle KJ. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: Mechanistic Distinction From Adult Hepatocellular Carcinoma. Vol. 63, Pediatric Blood and Cancer. John Wiley and Sons Inc.; 2016. p. 1163–7.
 11. Honeyman JN, Simon EP, Robine N, Chiaroni-Clarke R, Darcy DG, Lim IIP, et al. Detection of a recurrent DNAJB1-PRKACA chimeric transcript in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Science* (80-). 2014;343(6174):1010–4.
 12. Sethi S, Tajeja N, Singh J, Arabi H, Dave M, Badheka A, et al. Hyperammonemic encephalopathy: A rare presentation of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Am J Med Sci* [Internet]. 2009 Dec [cited 2020 Feb 24];338(6):522–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010160>
 13. Alsina AE, Franco E, Nakshabandi A, Albers C, Kemmer N, Berry AC, et al. Successful Liver Transplantation for Hyperammonemic Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *ACG Case Reports J*. 2016;3(1):e106.