

# DEFICIÈNCIA DE CITRINA

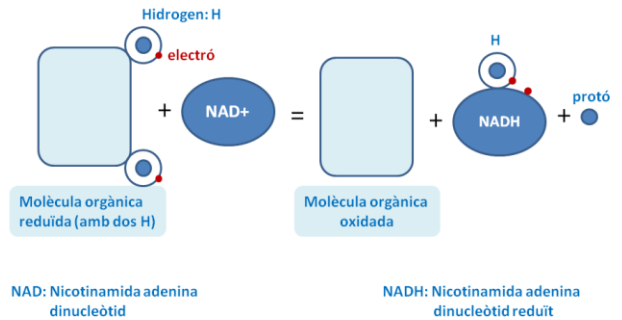
La **deficiència de citrina** o **citrul·linèmia tipus II** és una malaltia metabòlica hereditària causada per **mutacions** en el **gen SLC25A13**, que codifica el transportador mitocondrial anomenat citrina. Causa un quadre clínic diferent segons l'edat de presentació, des de **colèstasi neonatal** (una afectació de la funció hepàtica) fins **citrul·linèmia** (elevats nivells de citrul·lina en sang) en l'adult.

La deficiència de citrina s'havia descrit inicialment només en individus de l'Est Asiàtic, però durant els últims anys s'han anat descrivint pacients a Amèrica i Europa, de tal manera que es pot considerar una malaltia de distribució panètnica, tot i que molt més freqüent a Àsia.

## QUÈ ÉS LA CITRINA?

La citrina és la isoforma 2 (diferents formes d'una mateixa proteïna) hepàtica del **transportador mitocondrial d'aspartat/glutamat (AGC2)**. La citrina intervé en importants funcions metabòliques:

## Oxidació d'una molècula orgànica Quin paper tenen NAD/NADH?



## QUINES CONSEQÜÈNCIES METABÒLIQUES TÉ LA DEFICIÈNCIA DE CITRINA?

La deficiència de citrina interfereix en importants vies metabòliques: la glucòlisi, la gluconeogènesi, el cicle de la urea, el metabolisme de la galactosa i dels nucleòtids NAD / NADH.

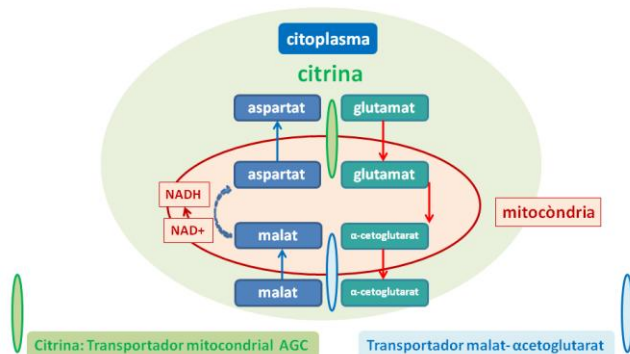
## PER QUÈ INTERFEREIX EN LA GLUCÒLISI?

La glucòlisi (que significa ruptura del sucre glucosa) és l'encarregada d'oxidar la glucosa per obtenir energia (en forma d'ATP) per a la cèl·lula.

La deficiència de citrina pot causar un deteriorament de la glucòlisi causa d'un **augment en la relació NADH / NAD** citosòlica que condueix a una manca d'energia en el fetge (veure figura).

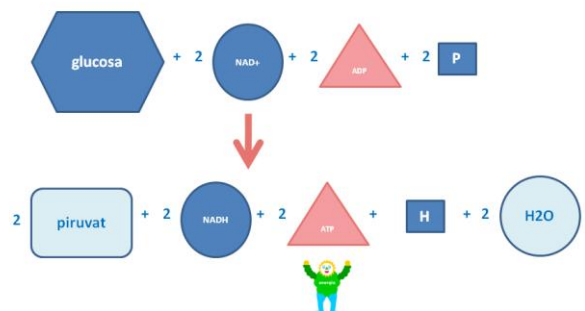
## Citrina

Transportador mitocondrial d'aspartat/glutamat (AGC)



- La **transferència d'equivalents reduïts** per a la generació d'energia en forma d'ATP mitjançant la fosforilació oxidativa mitocondrial.
- Manteniment de l'equilibri de l'**estat redox** (d'oxidació/reducció) **NADH/NAD** citosòlic i mitocondrial.
- La **gluconeogènesi** o generació de glucosa a partir de compostos precursors de 3 carbons com lactat, piruvat i aminoàcids glucogènics.

## Glucòlisi

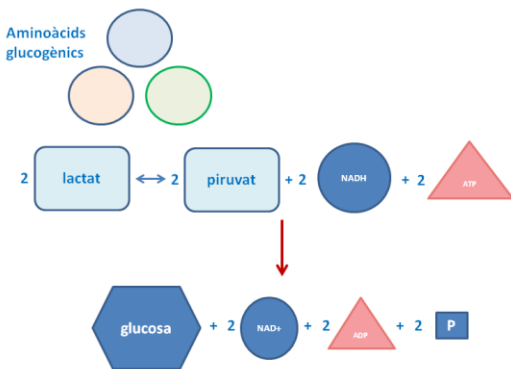


En trencar-se la glucosa (glucòlisi) es genera energia en forma d'ATP.

## PER QUÈ INTERFEREIX EN LA GLUCONEOGÈNESI?

La formació de glucosa a partir de **lactat o piruvat** i dels **aminoàcids glucogènics** es produeix en el fetge i necessita **NADH** i energia en forma de **ATP**, per la qual cosa el defecte de citrina fa que la gluconeogènesi sigui deficient.

### Gluconeogènesi



## PER QUÈ INTERFEREIX EN EL CICLE DE LA UREA?

El **cicle de la urea** és el conjunt de reaccions cícliques que condueix a **eliminar l'amoni** (neurotòxic) en forma d'urea.



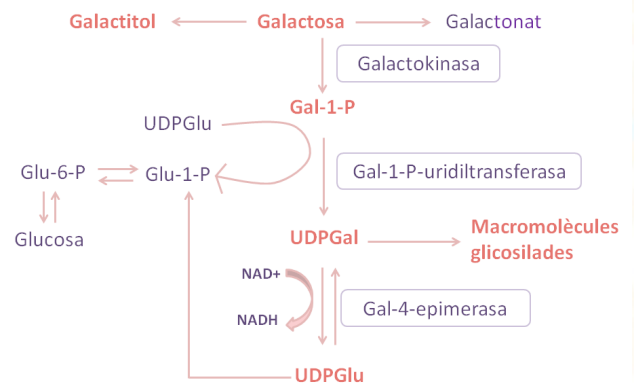
En la primera reacció del cicle de la urea que té lloc en el citoplasma, la **citrul·lina s'uneix a l'aspartat** mitjançant l'enzim **argininsuccinat sintasa**, per formar àcid argininsuccínic, que prossegueix el cicle fins a formar finalment urea. Si l'aspartat citosòlic és escàs a causa de la mala funció de la **proteïna transportadora (citrina)**

que el condueix fora de la mitocondria, aquesta reacció és ineficient i **s'acumula citrul·lina**, produint-se **hiperamonièmia**, per mala funció del cicle de la urea. Aquesta acumulació de citrul·lina dona nom a la forma de la malaltia en l'adult: **citrul·linèmia tipus II**.

## PER QUÈ INTERFEREIX EN EL METABOLISME DE LA GALACTOSA?

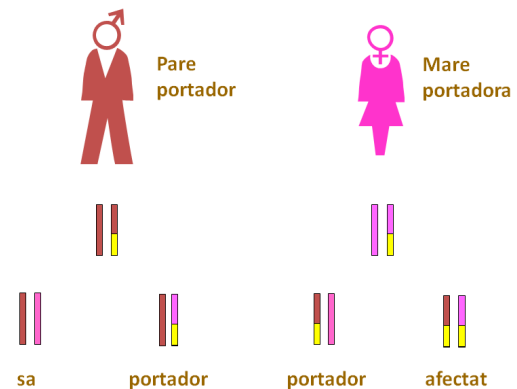
Una molècula de galactosa genera una de NADH en el pas d'UDP-Galactosa a UDP-Glucosa mitjançant l'epimerasa hepàtica i la UDPglucosa entra en la via glucolítica. Si la relació NAD/NADH està alterada degut al defecte de citrina, la galactosa no es metabolitza eficaçment i s'acumula en sang i orina, causant **galactosèmia i galactosúria**, respectivament.

### Metabolisme de la galactosa



## PER QUÈ ES PRODUEIX LA DEFICIÈNCIA DE CITRINA?

### Herència autosòmica recessiva



La deficiència de citrina es produeix a causa de mutacions (canvis estables i hereditaris) en el **gen SLC25A13** que codifica aquesta **proteïna transportadora AGC2**.

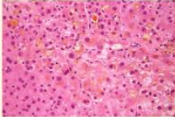
La deficiència de citrina es transmet amb un tipus d'**herència autosòmica recessiva**, és a dir, tots dos pares són portadors d'una mutació en el gen *SLC25A13*, tot i que no pateixen cap manifestació clínica per això. Si ambdós pares passen al fill un al·lel mutat d'aquest gen, el nen patirà una deficiència de citrina.

## QUINES MANIFESTACIONS CLÍNiques TÉ LA DEFICIÈNCIA DE CITRINA?

S'han descrit dos fenotips (conjunt de característiques clíniques) principals en la deficiència de citrina:

- "colèstasi intrahepàtica neonatal causada per la deficiència de citrina" (**NICCD**) i
- "citrul·linèmia de tipus II" d'inici en l'adult (**CTLN2**).

### Manifestacions clíniques de la deficiència de citrina

<b>Forma NICCD</b>	Colèstasi hepàtica neonatal	
<b>Forma FTTDCD</b>	Hipoglucèmia	Retard de creixement
<b>Forma CTLN2</b>	Agressivitat	Deliri

No obstant això, darrerament s'han descrit alguns pacients amb presentacions clíniques caracteritzades per "**retard en el desenvolupament i dislipèmia causat per la deficiència de citrina**" (**FTTDCD**), en edats posteriors a la aparició de NICCD i anteriors a la de CTLN2 de l'adult.

**Forma NICCD:** es presenta en nens menors d'un any d'edat amb un retard de creixement amb colèstasi intrahepàtica, hepatomegàlia, fetge gras difús i infiltració cel·lular del parènquima associat amb fibrosi hepàtica, disfunció hepàtica variable, hipoproteïnèmia, disminució dels factors de coagulació, anèmia hemolítica i/o hipoglucèmia. L'equinocitosi (hematies amb espícules curtes i distribuïdes regularment al llarg de tota la seva superfície) està present en un grup de nens amb alteracions bioquímiques més greus. Tot i que la forma NICCD generalment no és greu i els símptomes se solen resoldre cap a l'any d'edat amb tractament adequat, en alguns nens fins i tot pot ser fatal a causa d'infecció i cirrosi hepàtica i a algun li pot caldre un transplantament de fetge.

**Forma FTTDCD:** apareix al voltant d'un a dos anys d'edat en nens amb deficiència de citrina que mostren preferència pels aliments rics en proteïnes i/o en lípids i l'aversion a aliments rics en carbohidrats. Alguns tenen retard del creixement, hipoglucèmia i fatiga, així com hiperlipidèmia, pancreatitis, fetge gras i hepatoma. Una o diverses dècades més tard, alguns individus amb NICCD o FTTDCD desenvolupen CTLN2.

**Forma CTLN2:** l'inici és sobtat i, en general, de l'adolescència a l'edat adulta. Les manifestacions són hiperamonèmia recurrent amb símptomes neuropsiquiàtrics que inclouen deliri, agressivitat, irritabilitat, hiperactivitat, desorientació, agitació, somnolència, pèrdua de memòria, tremolor, convulsions i coma; en algun cas la mort pot produir-se per edema cerebral. Els símptomes sovint estan provocats per desencadenants com l'alcohol i la ingesta de sucre, la medicació i/o la cirurgia. Els individus afectats poden o no tenir una història prèvia de NICCD o FTTDCD.

## COM ES DIAGNOSTICA LA DEFICIÈNCIA DE CITRINA?

Es diagnostica en base a la sospita clínica i bioquímica. L'anàlisi bioquímica mostra hiperamonèmia, perfil en sang alterat d'aminoàcids amb augment de citrul·lina i arginina, així com de la relació treonina / serina.

El diagnòstic es confirma per estudi mutacional del gen *SLC25A13*, el que permet el consell genètic.

### Diagnòstic de deficiència de citrina



## TÉ TRACTAMENT LA DEFICIÈNCIA DE CITRINA?

El tractament és una mica diferent segons l'edat de presentació de la malaltia.

**En NICCD,** s'administra una dieta suplementada amb vitamines i fórmula sense lactosa (en aquells nens amb

excreció elevada de galactosa) o fórmules suplementades en triglicèrids de cadena mitjana MCT. La restricció de lactosa redueix la galactosèmia/úria i l'administració de MCT millora la colèstasi. De fet, la patofisiologia de la deficiència de citrina sembla que és un defecte d'energia en el fetge per alteració de la glicòlisi. El MCT s'hidrolitza ràpidament i s'absorbeix en forma d'àcids grassos lliures de cadena mitja.

**En FTTDCD**, a més del tractament dietètic, l'administració de piruvat sòdic pot millorar el creixement.

**En CTLN2**, el transplantament de fetge evita les crisis de hiperamonèmia, corregeix les alteracions metabòliques i elimina les preferències per aliments rics en proteïnes; l'arginina disminueix la concentració d'amoni a la sang i redueix la hipertrigliceridèmia per un mecanisme encara no identificat. L'arginina i piruvat sòdic poden tractar eficaçment la hiperamonèmia i el fetge gras, retardant així la necessitat d'un trasplantament de fetge.




Passeig Sant Joan de Déu, 2  
08950 Esplugues de Llobregat  
Barcelona

Tel: +34 93 203 39 59

[www.hsjdbcn.org](http://www.hsjdbcn.org) / [www.guiametabolica.org](http://www.guiametabolica.org)

© Hospital Sant Joan de Déu. Tots els drets reservats.

### Tractament de la deficiència de citrina

<b>Forma NICCD</b>	Fórmula sense lactosa (galactosa) Suplementada en MCT	
<b>Forma FTTDCD</b>	Dieta rica en proteïnes MCT Sense lactosa Piruvat sòdic	
<b>Forma CTLN2</b>	Dieta rica en proteïnes MCT Sense lactosa Transplantament de fetge	

La deficiència de citrina és una malaltia metabòlica que pot arribar a ser greu en alguns pacients. El diagnòstic i tractament precoç pot millorar la qualitat de vida dels individus que la pateixen.