

DEFICIENCIA DE CITRINA

La **deficiencia de citrina o citrulinemia tipo II** es una enfermedad metabólica hereditaria causada por mutaciones en el gen **SLC25A13**, que codifica para el transportador mitocondrial denominado **citrina**. Causa un cuadro clínico diferente según la edad de presentación, desde **colestasis neonatal** (una afectación de la función hepática) hasta **citrulinemia** (elevados niveles de citrulina en sangre) del adulto.

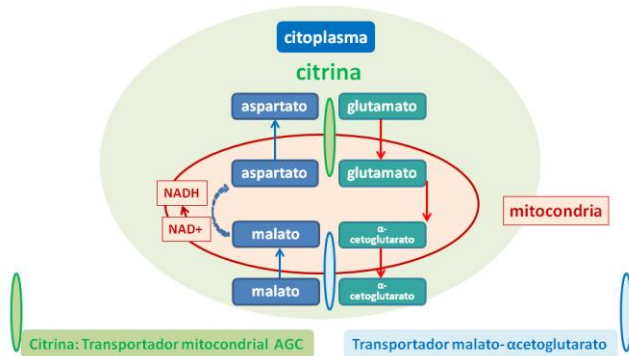
La deficiencia de citrina se había descrito inicialmente sólo en individuos del Este Asiático pero durante los últimos años se han ido describiendo pacientes en América y Europa, de manera que se puede considerar una enfermedad de distribución panétnica, aunque mucho más frecuente en Asia.

¿QUÉ ES LA CITRINA?

La citrina es la isoforma 2 (distintas formas de una misma proteína) hepática del **transportador mitocondrial de aspartato/glutamato (AGC2)**. La citrina interviene en importantes funciones metabólicas:

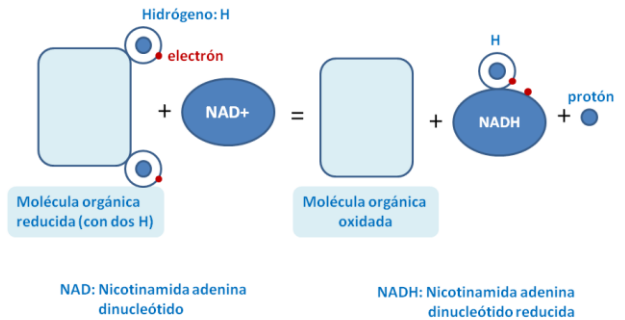
Citrina

Transportador mitocondrial de aspartato/glutamato (AGC)



- La **transferencia de equivalentes reducidos** a las mitocondrias para la generación de energía en forma de ATP mediante la fosforilación oxidativa.
- Mantenimiento del equilibrio del **estado redox** (de oxidación/reducción) **NADH/NAD** citosólico y mitocondrial.
- La **gluconeogenesis** o generación de glucosa a partir de compuestos precursores de 3 carbonos tales como lactato, piruvato y aminoácidos glucogénicos.

Oxidación de una molécula orgánica ¿Qué papel tienen NAD/NADH?



¿QUÉ CONSECUENCIAS METABÓLICAS TIENE LA DEFICIENCIA DE CITRINA?

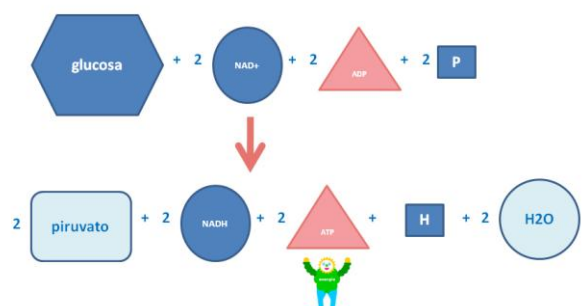
Dada la importancia metabólica de citrina, su deficiencia interfiere en importantes funciones metabólicas: la glucólisis, la gluconeogenesis, el ciclo de la urea, el metabolismo de la galactosa y de los nucleótidos NAD/NADH.

¿POR QUÉ INTERFIERE EN LA GLUCOLISIS?

La glucólisis (que significa ruptura del azúcar glucosa) es la encargada de oxidar la glucosa para obtener energía (en forma de ATP) para la célula.

La deficiencia de citrina puede causar un deterioro de la glucólisis debido a un **aumento en la relación NADH/NAD** citosólica que conduce a una **escasez de energía** en el hígado (ver figura).

Glucólisis

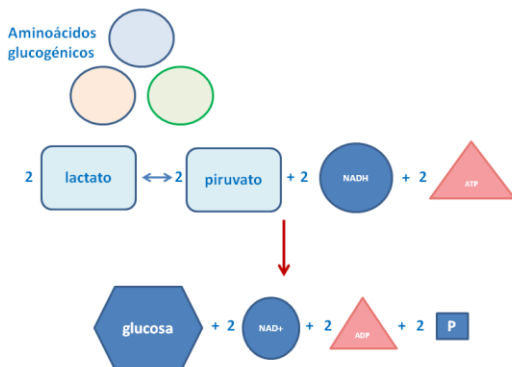


Al romper la glucosa (glucólisis) se genera energía en forma de ATP.

¿POR QUÉ INTERFIERE EN LA GLUCONEOGÉNESIS?

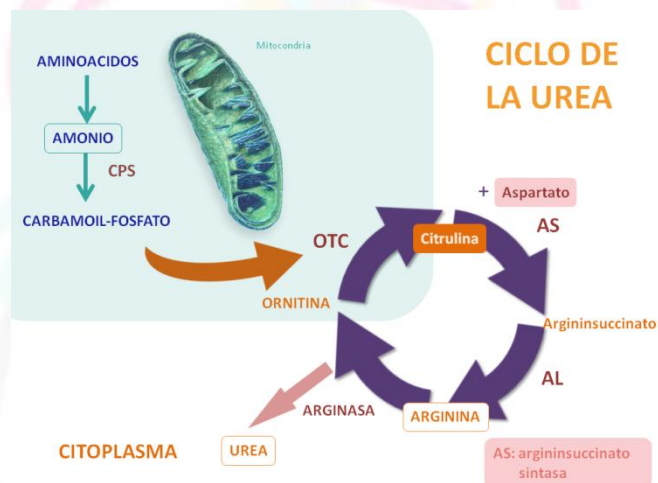
La formación de glucosa a partir de **lactato** o **piruvato** y de los **aminoácidos glucogénicos** se produce en el hígado y **requiere NADH y energía en forma de ATP**, por lo que el defecto de citrina hace que la gluconeogénesis sea deficiente.

Gluconeogénesis



¿POR QUÉ INTERFIERE EN EL CICLO DE LA UREA?

El ciclo de la urea es el conjunto de reacciones cíclicas que conduce a eliminar el amonio, que proviene del metabolismo de las proteínas y resulta neurotóxico, en forma de urea.



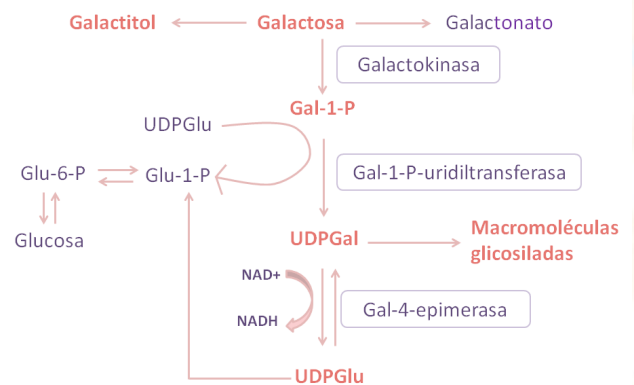
En la primera reacción del ciclo de la urea que ocurre en el citoplasma, **la citrulina se une al aspartato** mediante la enzima argininsuccinato sintasa, para formar ácido argininsuccínico, que prosigue el ciclo hasta formar finalmente **urea**. Si el aspartato citosólico es escaso debido a que falla la **proteína transportadora (citrina)**

que lo conduce fuera de la mitocondria, esta reacción es ineficiente y se acumula **citrulina**, produciéndose **hiperamoniemia**, por mala función del ciclo de la urea. Esta acumulación de citrulina da el nombre a esta forma de la enfermedad en el adulto: **citrulinemia tipo II**.

¿POR QUÉ INTERFIERE EN EL METABOLISMO DE LA GALACTOSA?

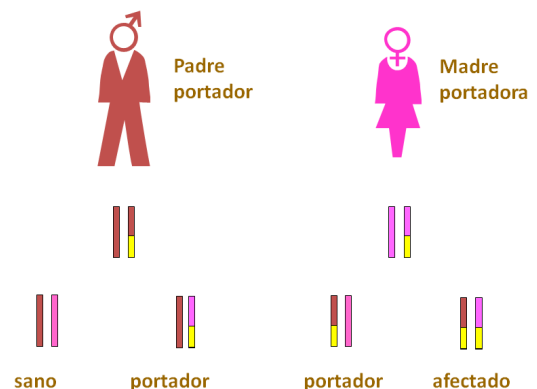
Una molécula de galactosa genera una de NADH en el paso de UDP-Galactosa a UDP-Glucosa mediante la epimerasa hepática, por el que UDP-Glucosa entra en la vía glucolítica. Si la relación NAD/NADH está alterada debido al defecto de citrina, la galactosa no se metaboliza eficazmente y se acumula en sangre y orina, ocasionando **galactosemia** y **galactosuria**, respectivamente.

Metabolismo de la galactosa



¿POR QUÉ SE PRODUCE LA DEFICIENCIA DE CITRINA?

Herencia autosómica recesiva



La deficiencia de citrina se produce debido a **mutaciones** (cambios estables y hereditarios) en el **gen SLC25A13** que codifica esta proteína transportadora **AGC2**.

La deficiencia de citrina se transmite con un tipo de **herencia autosómica recesiva**, es decir, ambos padres son portadores de una mutación en el gen *SLC25A13*, aunque no padecen ninguna manifestación clínica por ello. Si ambos padres pasan al hijo un alelo mutado de este gen, el niño sufrirá una deficiencia de citrina.

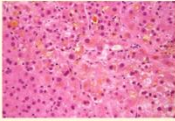
¿QUÉ MANIFESTACIONES CLÍNICAS TIENE LA DEFICIENCIA DE CITRINA?

Se han descrito dos fenotipos (conjunto de características clínicas) principales en la deficiencia de citrina:

- “colestasis intrahepática neonatal causada por la deficiencia de citrina” (**NICCD**) y
- “citrulinemia de tipo II” de inicio en el adulto (**CTLN2**).

Sin embargo, últimamente se han descrito algunos pacientes con presentación clínica caracterizada por **“retraso en el desarrollo y dislipemia causado por la deficiencia de citrina” (FTDCCD)**, en edades posteriores a la aparición de NICCD y anteriores a la de CTLN2 del adulto.

Manifestaciones clínicas de la deficiencia de citrina

Forma NICCD	Colestasis hepática neonatal	
Forma FTDCCD	Hipoglucemia	Retraso de crecimiento
Forma CTLN2	Agresividad	Delirio

Forma NICCD: se presenta en niños menores de un año de edad con un retraso de crecimiento con colestasis intrahepática, hepatomegalia, hígado graso difuso e infiltración celular del parénquima asociado con fibrosis hepática, disfunción hepática variable, hipoproteinemia, disminución de los factores de coagulación, anemia

hemolítica y/o hipoglucemia. La equinocitosis (hematíes con espículas cortas y distribuidas regularmente a lo largo de toda su superficie) está presente en un grupo de niños con alteraciones bioquímicas más graves. Aunque la forma NICCD generalmente no es grave y los síntomas se suelen resolver hacia el año de edad con tratamiento adecuado, en algunos niños puede incluso ser fatal debido a infección y cirrosis hepática y alguno puede necesitar un trasplante de hígado.

Forma FTDCCD: aparece alrededor de uno a dos años de edad en niños con deficiencia de citrina que muestran preferencia por los alimentos ricos en proteínas y / o ricos en lípidos y la aversión a alimentos ricos en carbohidratos. Algunos tienen retraso del crecimiento, hipoglucemia y fatiga, así como hiperlipidemia, pancreatitis, hígado graso y hepatoma. Una o varias décadas más tarde, algunos individuos con NICCD o FTDCCD desarrollan CTLN2.

Forma CTLN2: el inicio es repentino y, por lo general, de la adolescencia a la edad adulta. Las manifestaciones son hiperamonemia recurrente con síntomas neuropsiquiátricos incluyendo delirio, agresividad, irritabilidad, hiperactividad, desorientación, agitación, somnolencia, pérdida de memoria, temblor, convulsiones y coma; en algún caso la muerte puede producirse por edema cerebral. Los síntomas a menudo están provocados por desencadenantes como el alcohol y la ingesta de azúcar, la medicación y/o la cirugía. Los individuos afectados pueden o no tener una historia previa de NICCD o FTDCCD.

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA DEFICIENCIA DE CITRINA?

Se diagnostica en base a la sospecha clínica y bioquímica. El análisis bioquímico muestra hiperamonemia, perfil en sangre alterado de aminoácidos con aumento de citrulina y arginina, así como de la relación treonina/serina.

El diagnóstico se confirma por estudio mutacional del **gen SLC25A13**, lo que permite el consejo genético.

Diagnóstico de deficiencia de citrina



¿TIENE TRATAMIENTO LA DEFICIENCIA DE CITRINA?

El diagnóstico se confirma por estudio mutacional del gen *SLC25A13*, lo que permite el consejo genético.

El tratamiento es algo diferente según la edad de presentación de la enfermedad.

En **NICCD**, se administra una dieta suplementada con vitaminas y fórmula sin lactosa (en aquellos niños con excreción elevada de galactosa) o fórmulas suplementadas en triglicéridos de cadena media MCT. La restricción de lactosa reduce la galactosemia/uria y la administración de MCT mejora la colestasis. En efecto, la patofisiología de la deficiencia de citrina parece ser un defecto de energía en el hígado por alteración de la glicolisis. El MCT se hidroliza rápidamente y se absorbe en forma de ácidos grasos libres de cadena media.

En **FTDCCD**, además del tratamiento dietético, la administración de piruvato sódico puede mejorar el crecimiento.

En **CTLN2**, el trasplante de hígado previene las crisis de hiperamonemia, corrige las alteraciones metabólicas, y elimina las preferencias por alimentos ricos en proteínas; la arginina disminuye la concentración de amonio en la sangre y reduce la hipertrigliceridemia por un mecanismo aún no identificado. La arginina y piruvato sódico pueden tratar eficazmente la hiperamonemia y el hígado graso, retrasando así la necesidad de un trasplante de hígado.

La deficiencia de citrina es una enfermedad metabólica que puede llegar a ser grave en algunos pacientes. El diagnóstico y tratamiento precoces puede mejorar la calidad de vida de los individuos que la padecen.



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, España
Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Todos los derechos reservados.

Tratamiento de deficiencia de citrina

Forma NICCD	Fórmula sin lactosa (galactosa) Suplementada en MCT	
Forma FTDCCD	Dieta rica en proteínas MCT Sin lactosa Piruvato sódico	
Forma CTLN2	Dieta rica en proteínas MCT Sin lactosa Trasplante de hígado	