

Hiperamonemia en la edad pediátrica. Estudio de 72 casos

Dr. Mario Jiménez Pérez*, M. en C. Isabel Ibarra González**, Q.F.B. Cinthya Fernández Lainez***, Dra. Matilde Ruiz García*, Dra. Marcela Vela Amieva***.

RESUMEN

La hiperamonemia (HA) es una urgencia metabólica que cuando no es diagnosticada y tratada de manera oportuna produce graves secuelas de tipo neurológico y/o la muerte. La HA puede tener múltiples orígenes, pero los EIM son una de las causas que siempre deben ser sospechadas. El objetivo de este trabajo es hacer una descripción clínica de las causas de HA en una muestra de pacientes del INP, y conocer la proporción de pacientes con HA en los que se pudo confirmar la presencia de un error innato del metabolismo (EIM). Se encontraron 72 pacientes con HA evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría INP en los últimos 10 años, 11 eran pacientes con diagnóstico establecido de EIM y 61 en estudio de la HA. De éstos 46 se realizaron: cuantificación de aminoácidos, ácidos orgánicos y ácido orótico, y se estableció diagnóstico en 14 casos de EIM. Los datos clínicos más frecuentes fueron: crisis convulsivas, somnolencia, letargo, irritabilidad, retraso del desarrollo, estupor e hipotonía, vómito y rechazo al alimento. Los EIM identificados fueron defectos del ciclo de la urea, aminoacidopatías y acidemias orgánicas, otras causas de HA fueron toxicidad por fármacos antiepilépticos, sepsis, patologías y quirúrgicas abdominales. Todo paciente con HA requiere de evaluación metabólica.

Palabras clave: hiperamonemia, etiología, hiperamonemia congénita, errores innatos del metabolismo, defectos del ciclo de la urea.

* Servicio de Neurología, Instituto Nacional de Pediatría.

** Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

*** Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo, Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dra. Marcela Vela Amieva. Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría. Av. IMAN núm. 1, Piso 9, Col. Insurgentes-Cuicuilco; Delegación Coyoacán, C.P. 04530. Tel. 56-06-32-31. dravelaamieva@yahoo.com

Recibido: febrero, 2013
Aceptado: abril, 2013.

Este artículo debe citarse como: Jiménez-Pérez M, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Ruiz-García M, Vela-Amieva M. Hiperamonemia en la edad pediátrica. Estudio de 72 casos. Acta Pediatr Mex 2013;35:268-274.

www.nitoeditores.com.mx

ABSTRACT

Hyperammonemia (HA) is a metabolic emergency, and when not diagnosed and treated in a timely manner leads to severe neurological damage and/or death. HA may have multiple origins, but the EIM are one of the causes that should always be suspected. The objective of this work is to make a clinical description of the causes of HA in a sample of patients from the National Institute of Pediatrics (INP), to know the proportion of patients with HA in which could confirm the presence of an inborn error of metabolism (IEM). We found 72 patients with HA in the past 10 years, of whom 11 were patients already known to have an IEM and 61 with unknown cause; Of the latter, 46% of patients underwent metabolic studies (amino acids quantification, organic acids analysis and orotic acid quantification) and in 14 cases (30%) an IEM was diagnosed. The clinical symptoms most frequently observed were neurological (seizures, drowsiness, lethargy, irritability, developmental delay, and hypotonia stupor, etc.), followed by digestive disturbances such as vomiting and refusal to eat. Urea cycle disorders, aminoacidopathies and organic acidemias were diagnosed, so the management and treatment of these should be known by the pediatricians, especially those dedicated to emergencies.

Key words: hyperammonemia, etiology, congenital hyperammonemia, inborn errors of metabolism, urea cycle disorders.

La hiperamonemia (HA) es la acumulación de amonio (NH_4) en la sangre que resulta de un desbalance entre su producción y su eliminación. El NH_4 se origina en diversos tejidos tales como el músculo estriado, los riñones y el cerebro, sin embargo la mayor parte proviene de la degradación de los aminoácidos y otras sustancias nitrogenadas en el tubo digestivo.¹ Cuando los aminoácidos se metabolizan, el grupo amino (NH_2) y el grupo carboxilo (COOH) se separan y éste último se oxida para generar CO_2 y H_2O . El grupo amino da lugar al amonio. El ciclo de la urea es el principal mecanismo de detoxificación del NH_4 , se lleva a cabo en el hígado y su producto final la urea, que es un compuesto neutro que se transporta desde la sangre hacia los riñones para excretarse en la orina.²

Existen diferentes técnicas para medirlo, en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), el intervalo de referencia a través del método enzimático por determinación cuantitativa de NH_4 en plasma es de 17.2-68.8 $\mu\text{mol/L}$.

En los neonatos se considera normal una concentración sanguínea de NH_4 de 110 $\mu\text{mol/L}$; en los niños mayores de 30 días de vida, se considera HA con valores de NH_4 venoso mayores de 50 $\mu\text{mol/L}$.³

Existen condiciones que se relacionan con **sobreproducción** de NH_4 , tales como: *a) cargas proteicas* (hemorragia gastrointestinal, bypass gástrico, mieloma múltiple, trasplante de células madre alogénicas y nutrición parenteral), *b) aumento del catabolismo*: ayuno/desnutrición, estado epiléptico tónico-clónico generalizado, ejercicio vigoroso, rhabdmiolisis, trauma masivo) y *c) causas urinarias* (infecciones productoras de ureasa (Proteus, Klebsiella), obstrucción uretral congénita asociada a infección; mientras que otros padecimientos se relacionan con una **reducción en la eliminación**, por ejemplo: la insuficiencia hepática aguda o crónica y respuesta idiosincrática a fármacos o por intoxicación (valproato, fenobarbital, paracetamol, aspirina y rifampicina).^{4,5} La clasificación y principales causas de la HA, se muestran en el cuadro 1.^{1,6}

FISIOPATOLOGÍA DE LA HA EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El NH_4 atraviesa la barrera hematoencefálica rápidamente y se incorpora a la glutamina mediante la enzima glutamina sintetasa que se localiza principalmente en los astrocitos cerebrales. El exceso de NH_4 incrementa el contenido de glutamina y aumenta la actividad de la glutamina sintetasa, lo que conduce a aumentar el volumen de los astrocitos y a producir edema cerebral citotóxico.^{4,7,11} La intoxicación con NH_4 induce una activación excesiva de los receptores NMDA en el cerebro, lo cual incrementa la formación de óxido nítrico.¹² Esta sobreactivación de los receptores NMDA precipita las rutas neurotóxicas que desembocan en degeneración neuronal y muerte celular. La HA también activa la calcineurina fosfatasa, misma que desfosforila a la Na/K ATPasa, aumentando el consumo de ATP cerca de 80%, lo que produce déficit energético cerebral.

Por otro lado, la HA reduce la actividad de las enzimas antioxidantes (glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa, y catalasa) cerebrales, lo cual incrementa la formación de

Cuadro 1. Causa de la Hiperamonemia^{1,6}

1. Hiperamonemia genética primaria:

a) Defectos en enzimas del ciclo de la urea:

- N-acetilglutamato sintetasa (NAGS)
- carbamilo fosfato sintetasa (CPS)
- ornitina transcarbamilasa (OTC)
- argininosuccinato sintetasa (AS)
- argininosuccinato liasa (AL)
- arginasa (ARG)

b) Defectos de transporte de intermediarios del ciclo de la urea:

- Intolerancia a la proteína lisinúrica (IPL)
- Síndrome de hiperornitinemia-homocitrulinuria-hiperamonemia (HHH)

2. Hiperamonemia genética secundaria:

Acidemias orgánicas:

- Acidemia isovalérica
- 3-metilcrotonilglicinuria
- Aciduria 3-metilglutacónica
- Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica
- Aciduria 2-metil acetoacética
- Acidemia propiónica
- Acidemia metilmalónica (incluidos defectos del metabolismo de la cobalamina)
- Aciduria piroglutámica
- Aciduria glutárica tipo II
- Deficiencia sistémica de carnitina
- Defecto múltiple de acil-CoA deshidrogenasa
- Deficiencia de piruvato carboxilasa
- Deficiencia múltiple de carboxilasas:
 - Defectos de biotinidasa
 - Defectos de holocarboxilasa sintetasa

3. Hiperamonemia adquirida:

- Por medicamentos (ácido valproico, haloperidol, corticoesteroides, agentes antineoplásicos)
- Insuficiencia hepática (malformaciones, cirrosis)
- Aporte insuficiente de arginina (desnutrición)

4. Hiperamonemia de origen no determinado:

- Hiperamonemia transitoria del prematuro o recién nacido
- Síndrome de Reye

radicales libres en las mitocondrias cerebrales induciendo estrés oxidativo.⁴ Otros estudios han mostrado que la hiperamonemia aguda afecta los sistemas de neurotransmisión del GABA y de la serotonina.^{13,14}

Se sabe que la elevación aguda de NH_4 constituye una grave urgencia pediátrica que de no ser tratada apropiadamente se relaciona con una alta morbi-mortalidad por lo que ante todo cuadro de encefalopatía se debe valorar el amonio en plasma.³

DAÑO CEREBRAL INDUCIDO POR LA HA

El grado del daño en el sistema nervioso, se relaciona con la duración, el origen Y severidad de la HA. Los hallazgos electroencefalográficos muestran actividad de base lenta, caracterizada por ondas delta, compatible con encefalopatía metabólica.^{3,5,6}

En los estudios de resonancia magnética cerebral se puede observar hipomielinización, cambios quísticos de la materia blanca, gliosis y atrofia.^{4, 9,10} Las proyecciones T1, T2 y Flair, suelen ser las más útiles para evidenciar los daños de la HA en los estudios de neuroimagen.¹⁰

Estudios de necropsias realizados en pacientes que fallecieron por HA aguda, muestran edema cerebral, herniación del tallo cerebral, inflamación astrocítica y daño en la sustancia blanca.^{6,7} La HA aguda conduce a alteraciones en la morfología astrocítica (gliosis). En pacientes con HA crónica ventriculomegalia, atrofia cortical cerebral, lesiones de los ganglios basales, pérdida neuronal, gliosis, sangrado intracraneal y áreas de necrosis focal cortical, así como defectos en la mielinización. Los astrocitos Alzheimer tipo II son marcadores de HA crónica.^{4, 5-7}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE HA

En los neonatos, suele presentarse de forma aguda pocas horas o días después del nacimiento. Los datos iniciales incluyen succión débil, hipotonía, letargo progresivo y/o crisis convulsivas. La clínica progresa rápidamente hacia el coma y la muerte. En lactantes y preescolares, la HA aguda suele manifestarse como episodios de irritabilidad, rechazo al alimento, somnolencia, encefalopatía aguda, alteraciones de la conciencia, letargo, ataxia y crisis convulsivas. En las formas subagudas suele observarse retraso en el crecimiento, vómito recurrente, rechazo al alimento, alteraciones episódicas de la conciencia, retraso psicomotor y datos neurológicos diversos. En los preescolares, adolescentes y adultos la HA aguda puede manifestarse como episodios de encefalopatía aguda de intensidad variable que pueden confundirse con encefalopatías tóxicas o infecciosas. En las formas crónicas se observan trastornos del aprendizaje, alteraciones del comportamiento social, síntomas cerebelosos y/o psiquiátricos, desorientación y letargo; estos datos pueden tener relación con la elevada ingesta proteica, con la fiebre o el estrés.^{3,4,15}

Los signos y síntomas clínicos que caracterizan a la HA se presentan en el cuadro 2. Estas manifestaciones clínicas son consecuencia de la toxicidad cerebral que produce el NH₄.^{5,15,16}

Cuadro 2. Principales manifestaciones clínicas agudas y crónicas de la HA.^{5,15}

<i>Manifestaciones Agudas</i>	<i>Manifestaciones crónicas</i>
Alteraciones en el estado de alerta	Cefalea crónica
Letargo	Temblor, ataxia, asterixis, disastria
Somnolencia	Confusión, letargia
Coma	Hiperactividad, agresividad, cambios de comportamiento.
Vómitos	Dolor abdominal y vómito
Acidosis metabólica	Elevación de enzimas hepáticas
Crisis convulsivas	Crisis convulsivas
Edema cerebral	Psicosis
Falla hepática	Detención de peso y talla
Falla multiorgánica	
Dificultad respiratoria neonatal	
Hipo/Hipertermia en neonatos	

METODOLOGÍA

Análisis retrospectivo observacional transversal de los expedientes del INP de los últimos 10 años. Se analizaron todos los casos consignados en el archivo clínico con el diagnóstico de HA. Los casos fueron separados en dos grupos: I) Pacientes con un EIM conocido y II) Sin diagnóstico causal específico de la HA. Se capturaron los datos demográficos y clínicos.

RESULTADOS

Se encontraron 72 expedientes con el diagnóstico de HA, de los cuales 38 casos fueron niñas y 34 niños. La edad promedio de los pacientes fue 20.6 meses (0.46-144 meses). Los signos y síntomas que se encontraron en los pacientes con HA se muestran en la figura 1.

Once niños se incluyeron en el grupo I pacientes con un EIM ya conocido, los cuales ingresaron al INP por descompensación de su padecimiento de base. De ellos 5 con defectos del ciclo de la urea (3 citrulinemias, una deficiencia de ornitina transcarbamilasa y una acidemia arginosuccínica), 4 acidemias metilmalónicas, una enfermedad de orina de jarabe de arce (maple) y una atrofia girata.

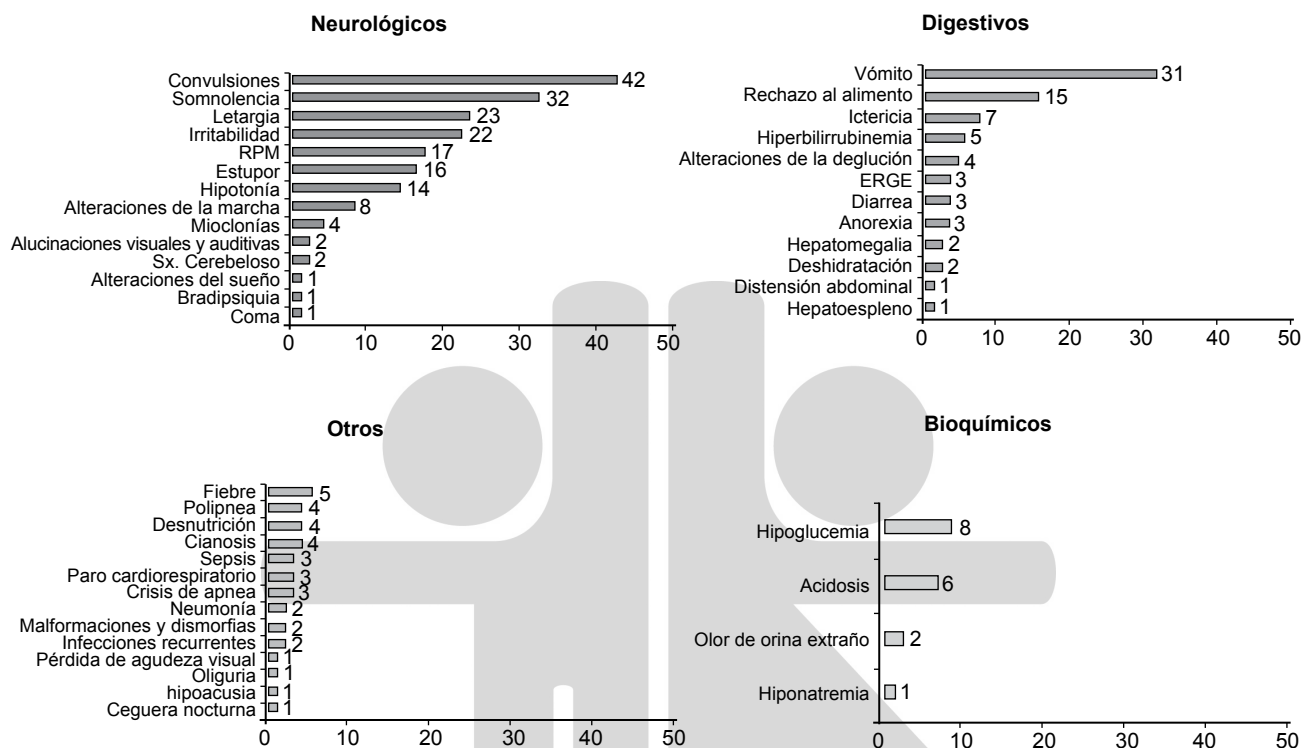


Figura 1. Principales signos y síntomas encontrados en los 72 casos de HA analizados.

Se incluyeron 61 pacientes en el grupo II y a 46 de ellos se les realizaron estudios metabólicos para descartar algún EIM (cuantificación de aminoácidos, perfil de acilcarnitinas, análisis de ácidos orgánicos urinarios y cuantificación de ácido orótico). En 14 pacientes se confirmó el diagnóstico de EIM, encontrándose 12 defectos del ciclo de la urea (5 con citrulinemia, 5 con deficiencia de ornitina transcarbamilasa, uno con argininemia y uno con acidemia arginosuccínica), un caso de enfermedad de orina de jarabe de arce y una acidemia 3-hidroxi-3-metilglutárica (figura 2). En 32 casos no se llegó a un diagnóstico de EIM y sus diagnósticos de egreso se señalan en la figura 2.

Los niveles promedio de NH_4 de los pacientes con EIM (grupo I) fueron de $377\mu\text{mol/L}$, mientras que el grupo II de pacientes sin diagnóstico inicial de EIM fueron de $172\mu\text{mol/L}$, sin embargo esta diferencia no tuvo significancia estadística ($p=0.0415$).

DISCUSIÓN

El INP es centro de referencia de EIM por lo el número de pacientes con HA es mayor que en otras instituciones,

sin embargo todo pediatra debe saber reconocer rápidamente los datos clínicos sugestivos y siempre debe buscar la o las causas que originan dicha condición. Si bien la etiología de la HA es múltiple y variada, en la muestra aquí estudiada se encontró que la HA era originada por un EIM en 25/72 (34.7%) de los casos, de los cuales 11 ya eran pacientes conocidos con EIM que sufrieron una descompensación aguda y 14 fueron casos nuevos; en ambos casos, los defectos del ciclo de la urea son los más frecuentes, seguidos de las aminoacidopatías y las acidemias orgánicas, lo cual coincide con lo que ocurre en otros centros hospitalarios pediátricos que tienen laboratorios metabólicos especializados.¹⁷

Los datos clínicos más frecuentemente registrados fueron de tipo neurológico (crisis convulsivas, somnolencia, letargo, irritabilidad, retraso del desarrollo, estupor e hipotonía, entre otros), seguidos de alteraciones de tipo digestivo tales como vómito y rechazo al alimento, y estas características clínicas son similares a las descritas por otros autores.^{3,6}

Dentro de los pacientes con HA sin resultados positivos en la evaluación metabólica, se encontró epilepsia e HA

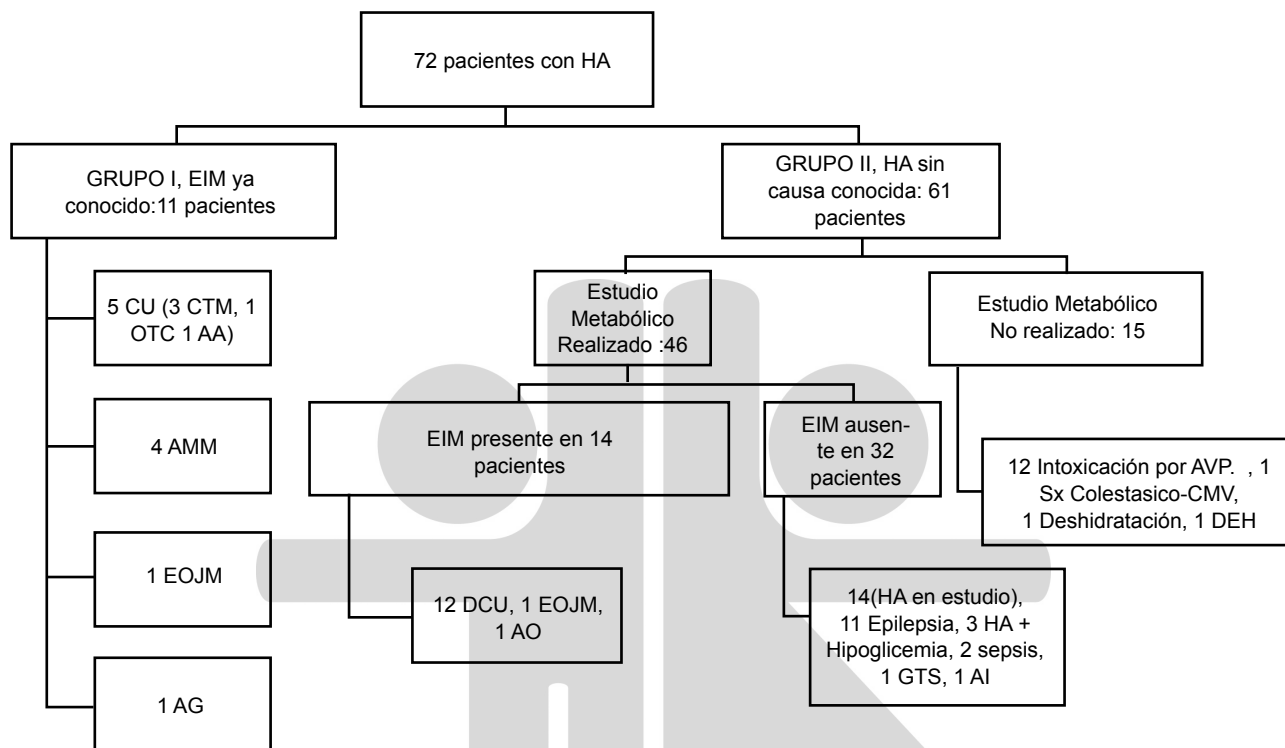


Figura 2. Resultado de los 72 pacientes con HA del INP. Estudio metabólico (perfil de aminoácidos, ácidos orgánicos y ácido orótico). EIM= error innato del metabolismo, HA=Hiperamonemia, DCU= Defectos del ciclo de la urea, AG=atrofia Girata CTM=Citrulinemia, OTC=deficiencia de ornitina transcarbamilasa, AA=acidemia argininosuccínica, AMM= Acidemia metilmalónica DCU=defecto del ciclo de la urea EOJM=enfermedad de orina de jarabe de maple A0= acidemia 3-OH 3metilglutarica, AVP=acido valproico CMV=citomegalovirus, DHE=desequilibrio hidroelectrolítico, AI=atresia intestinal, GTS=gastroquisis.

en 34.3% e HA acompañada de hipoglucemia en 9.3%. En 3 casos (27%) de los pacientes con HA y epilepsia, se documentó intoxicación por ácido valproico, por lo que el diagnóstico final fue HA secundaria al uso de dicho fármaco. Este hecho ya es conocido como efecto colateral, por lo que debe ser sospechado en los pacientes que lo reciben y que desarrollan sintomatología sugestiva de HA (vómito, náusea, ataxia o encefalopatía).^{18,19} El grupo de los pacientes con HA e hipoglucemia, es muy sugestivo de EIM, y debería descartarse la presencia de un síndrome de hiperinsulinismo-hipoglucemia tipo 6, causado por mutaciones en el gen de la glutamato deshidrogenasa (GLUD 1), del cromosoma 10q23.3.²⁰

A pesar de los estudios realizados, en 14/57 (24.5%) de los pacientes no se pudo llegar al diagnóstico metabólico definitivo, por lo que cabe señalar que el panel de laboratorio realizado (aminoácidos, ácidos orgánicos, acilcarnitinas y ácido orótico), no es suficiente para establecer un diagnóstico específico puesto que algunos

padecimientos, tales como la deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa (NAGS), la deficiencia de carbamoilfosfato sintetasa y los trastornos congénitos de la glicosilación, no son detectados mediante dichas metodologías y requieren de estudios más específicos como cuantificaciones enzimáticas o biología molecular.

Llama la atención que al 24.6% de los niños con diagnóstico de HA del INP, no se les solicitó la realización de estudios metabólicos, no pudiéndose por lo tanto descartar un EIM; Este hecho señala que se debe reforzar el adiestramiento y sensibilización de los pediatras para que realicen el abordaje sistematizado de esta condición (figura 3), que siempre debe incluir cuando menos, la cuantificación de los aminoácidos, ácidos orgánicos y acilcarnitinas (cuadro 3).

CONCLUSION

Todos los centros hospitalarios que atienden urgencias pediátricas deben contar con las facilidades para la deter-

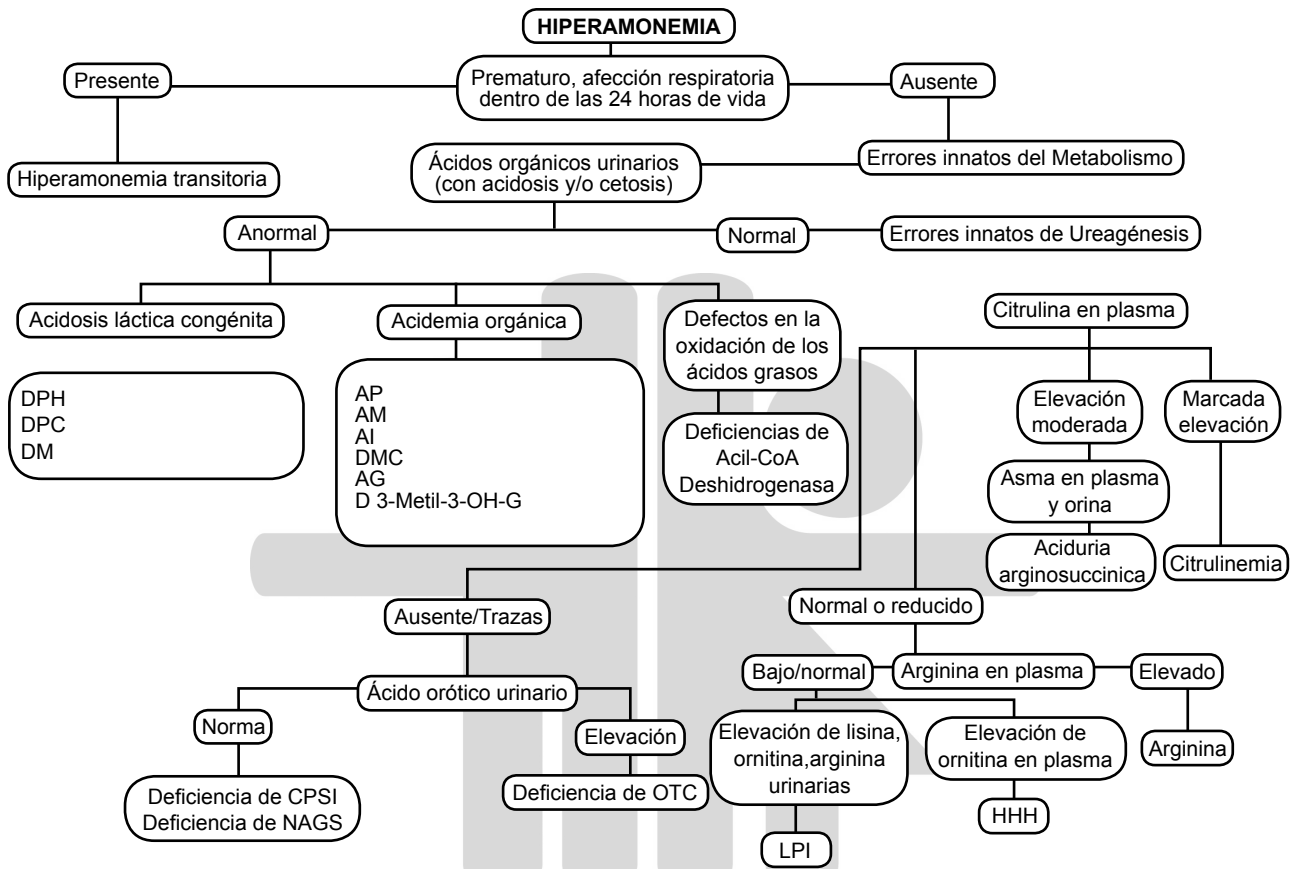


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la HA de origen genético. DPH=deficiencia de piruvato deshidrogenasa, DPC=deficiencia de piruvato carboxilasa, DM=desordenes mitocondriales, AP=acidemia propiónica, AM=acidemia metilmalónica, AI=acidemia isovalérica, DMC=deficiencia múltiple de carboxilasa, AG=acidemia glutárica, D 3OH GCoA=deficiencia de 3 metil OH glutaril CoA ASA: argininosuccinato sintetasa; CPS: carbamilfosfato sintetasa; NAGS: N-acetilglutamato sintetasa; OTC: ornitina transcarbamilasa; LPI:intolerancia a la proteína lisinúrica; HHH: síndrome de hiperornitinemias-homocitrulinuria-hiperamoniemia.^{1,18}

Cuadro 3. Pruebas metabólicas que hay que solicitar en los pacientes con HA.

Estudios metabólicos que hay que realizar en casos de HA

- Gasometría
- Cetonas urinarias y/o sanguíneas
- Cuantificación de nitrógeno ureico (BUN)
- Cuantificación de aminoácidos en plasma.
- Determinación de ácidos orgánicos urinarios.
- Perfil de acilcarnitinas en sangre periférica.

minación de NH₄ y los médicos deben estar capacitados para sospechar la HA y hacer su diagnóstico diferencial, para darle manejo apropiado y prevenir secuelas neurológicas. A todos los pacientes con HA, se les debe descartar la presencia de un EIM mediante la realización de los estudios metabólicos adecuados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arnold-Almaráz-K., Olivares-Sandoval-Z., Francisco-Revilla-Estivill-N., Ibarra-González-I., Belmont-Martínez-L., Vela-Amieva M. "Tratamiento de la hiperamonemia en pediatría." *Acta Pediatr Mex* 2005;26(6):313-24.
2. Adeva MM, Souto G, Blanco N, Donapetry C. Ammonium metabolism in humans. *Metabolism*. 2012 Nov;61(11):1495-511.
3. Grupo de consenso de Lisboa 2006 y Madrid 2007. Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamonemias en pacientes neonatos y de más de 30 días de vida. Editorial Ergon, Madrid 2009, 2ª edición. ISBN 978-84-8473-781-0, 46pp.
4. Paprocka J, Jamroz E. Hyperammonemia in Children. On the crossroad of different disorders. *The Neurologist* 2012;18:261-65.
5. Häberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. *Eur J Pediatr*. 2011 170(1):21-34.
6. Pintos G, Briones MP, Marchante C, Sanjurjo P, Vilaseca MA. Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento

- de los trastornos del ciclo de la urea. *Anales Españoles de Pediatría*, 1997; 89 (Suppl): 1-8.
7. Gropman AL, Summar M, Leonard JV. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(6):865-79.
 8. Auron A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(2):207-22.
 9. Bireley WR, Van Hove JL, Gallagher RC, Fenton LZ. Urea cycle disorders: brain MRI and neurological outcome. *Pediatr Radiol*. 2012 Apr;42(4):455-62.
 10. Gropman A. Brain imaging in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2010;100 Suppl 1:S20-30.
 11. Gropman AL, Prust M, Breeden A, Fricke S, Vanmeter J. Urea cycle defects and hyperammonemia: effects on functional imaging. *Metab Brain Dis*. 2012 Nov 13. [Epub ahead of print].
 12. Bosoi CR, Rose CF. Identifying the direct effects of ammonia on the brain. *Metab Brain Dis* 2009;24:95-102).
 13. Cauli O, Rodrigo R, Llanosola M et al, Glutamatergic and gabaergic neurotransmission and neuronal circuits in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2009;24:69-80
 14. Llansola M, Montoliu C, Cauli O, Hernández-Rabaza V, Agustí A, Cabrera-Pastor A, et al. Chronic hyperammonemia, glutamatergic neurotransmission and neurological alterations. *Metab Brain Dis*. 2012 Sep 26. [Epub ahead of print].
 15. 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 Oct;97(10):1420-5.
 16. Summar M, Tuchman M. Proceeding of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138 (1): S 9.
 17. Sanjurjo P. Hiperamonemia de origen metabólico: diagnóstico, seguimiento y tratamiento. *An Pediatr Contin* 2004;2:276-83.
 18. Kifune A, Kubota F, Shibata N, Akata T, Kikuchi S. et al. Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy with triphasic waves. *Epilepsia* 2000;41:909-12.
 19. Lewis C, Deshpande A, Tesar GE, Dale R. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: a brief review. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(6):1039-42.
 20. Corrêa-Giannella ML, Freire DS, Cavaleiro AM, Fortes MA, Giorgi RR, Pereira MA. Hyperinsulinism/hyperammonemia (HI/HA) syndrome due to a mutation in the glutamate dehydrogenase gene. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56:485-9.

