



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

***“CARACTERISTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN
NEUROLÓGICA DE LOS PACIENTES CON ARGININEMIA
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA”***

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
Castellanos Cambrón Jazmín Amelia**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

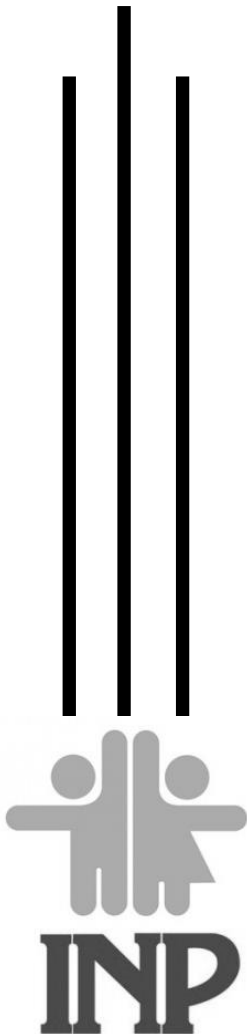
Tutores:

Dra. Patricia Herrera Mora

Tutora Metodológica:

Dra. Luisa Díaz García

Ciudad de México, 2020





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central




UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


**"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE SÍNTOMAS EN
PACIENTES CON ARGININEMIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA "**



**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNEZ MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



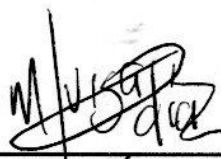
**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**



**DRA. PATRICIA HERRERA MORA
TUTOR DE TESIS**



**DRA. LUISA DÍAZ GARCÍA
TUTOR METODOLÓGICO**

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. ANTECEDENTES	4
2.1. Generalidades de la Argininemia	4
2.2. Epidemiología	5
2.3. Etiología	6
2.4. Fisiopatología	9
2.5. Manifestaciones Clínicas	11
2.6. Estudios de laboratorio y gabinete	13
2.7. Diagnóstico	14
2.8. Seguimiento	16
2.9. Pronóstico	17
2.10. Tratamiento	17
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
4. JUSTIFICACIÓN	19
5. OBJETIVOS	20
5.1. Objetivos particulares	20
6. MATERIALES Y MÉTODOS	20
6.1. Clasificación de la investigación	21
6.2. Métodos	21
6.3. Criterios de inclusión	21
6.4. Criterios de exclusión	21
6.5. Criterios de eliminación	21
6.6. Variables del estudio	21
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	33
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
9. RESULTADOS	34
9.1. Características sociodemográficas de los pacientes con Argininemia	34
9.2. Antecedentes heredo-familiares, endogamia y consanguinidad de estas familias	35
9.3. Antecedentes perinatales y neonatales de importancia	36
9.4. Manifestaciones clínicas y neurológicas más frecuentes de la Argininemia en pacientes que acuden a consulta de Neurología del INP	36
9.5. Documentar la frecuencia de epilepsia, tipo de crisis de los pacientes con Argininemia del INP	40
9.6. Describir las características de los estudios electroencefalograficos y neuroimagen.	42

9.7 Estudios realizados en el INP que confirmo el diagnóstico de Argininemia -----	43
9.8 Identificar el diagnóstico erróneo con el que se confundió esta entidad -----	43
10. DISCUSIÓN -----	43
11. CONCLUSIONES-----	46
12. BIBLIOGRAFIA -----	46

Índice de Cuadros

Cuadro 1: Variables de estudio -----	22
Cuadro 2: Edad al diagnóstico en pacientes con Argininemia del INP _____	34
Cuadro 3: Síntomas clínicos y neurológicos en etapa neonatal en pacientes diangósticados con argininemia del INP-----	37
Cuadro 4: Manifestaciones clínicas y neurológicas presentadas en niños con Argininemia-----	38
Cuadro 5: Escala de Gross Motor Function en pacientes diangosticados con Argininemia -----	38

Índice de Gráficos

Gráfico 1: Distribución porcentual del sexo en pacientes diagnosticados con Argininemia del INP	35
Gráfico 2: Antecedentes heredo-familiares y consaguinidad en pacientes diagnosticados con Argininemia en el INP-----	36
Gráfico 3: Frecuencia de Retraso Mental en paciente con Argininemia del INP -----	39
Gráfico 4: Movimientos anormales en pacientes diangósticados con Argininemia del INP-----	40
Gráfico 5: Tipo de crisis convulsivas en pacientes diagnosticados con Argininemia del INP -----	41
Gráfico 6: Caracterisitcas de la Resonancia Magnetica Cerebral en pacientes diagnosticados con Argininemia del INP -----	42
Gráfico 7: Factores que exacerban la enfermedad en pacientes diagnosticados con Argininemia del INP _____	43

Índice de Figuras

Figura 1: Ciclo de la urea -----	7
---	----------

1. RESUMEN

Introducción: La argininemia es un trastorno hereditario autosómico recesivo del ciclo de la urea causado por la deficiencia de la arginasa 1, enzima que cataliza la arginina en ornitina y urea en la etapa final del ciclo de la urea¹. La incidencia de deficiencia de ARG-1 es aproximadamente entre 1:300,000 - 1: 2,000 000 considerada como uno de los más raros trastornos del ciclo de la urea^{1,4}. La hiperamonemia es rara en esta patología. El amonio, la arginina y sus metabolitos actúan como neurotoxinas². Produce síntomas neurológicos progresivos que incluyen crisis convulsivas, deterioro cognitivo, paraplejía espástica progresiva y pérdida de los hitos del desarrollo. La mayoría de los pacientes presentan un adecuado desarrollo neurológico en los primeros años de vida³. El tratamiento de la argininemia se enfoca en restricción de proteínas de la dieta, suplementación de aminoácidos esenciales y uso de vías alternativas para eliminar depósitos de nitrógeno.⁴

Justificación: La argininemia es una entidad metabólica hereditaria, crónica, recurrente y progresiva: El diagnóstico de la Argininemia es un reto por ser una entidad metabólica rara, por lo que es importante que el pediatra y el neurólogo pediatra conozca el cuadro clínico y la evolución de esta entidad ya que el tratamiento oportuno evitará secuelas principalmente neurológicas que son irreversibles cuando éste se establece en forma tardía. Por ser una enfermedad autosómica recesiva, las familias afectadas deberán recibir asesoramiento genético , un diagnóstico prenatal y al nacimiento el paciente afectado deberá recibir tratamiento oportuno para evitar secuelas. Estas acciones disminuirán los costos hospitalarios y familiares que genera la morbi-mortalidad de esta enfermedad.

Objetivos Generales:

Determinar la frecuencia, características clínicas y evolución neurológica de los pacientes con Argininemia.

Dar a conocer los hallazgos del estudio de electroencefalograma, neuroimagen y método diagnóstico de los pacientes con Argininemia atendidos en la Clínica de Errores Innatos y Neurología en el Instituto Nacional de Pediatría.

Tipo de Estudio: Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo realizado en el Instituto Nacional Pediatría del 2000 al 2018.

Criterios de selección: Expedientes de pacientes pediátricos de 1 día a 18 años con diagnóstico confirmado de Argininemia del 2000 al 2018. **Criterios de exclusión:** Pacientes fallecidos. **Criterios de eliminación:** Expedientes incompletos que no cuenten con 80% de la información.

Resultados: 9/19 pacientes están vivos, 5/9 son procedentes del Estado de México. Se identificaron 4 familias con más de 1 miembro afectado. No se detectó familias con consanguinidad, en 3/9 hubo endogamia. La edad del diagnóstico fue desde recién nacido hasta 15 años con una media de 7 años. Ningún paciente presentó complicaciones pre y postnatales. Se evidenció microcefalia en 7/9, 8/9 presentaron un neurodesarrollo normal durante el 1er año de vida. Las alteraciones iniciales en la marcha fue en puntas entre los 2 y 4 años de edad en 8/9 así como retardo de lenguaje expresivo. En etapa escolar 6/9 presentaron crisis convulsivas generalizadas y 8/9 progresó hacia una marcha espástico-distónica. Por otro lado la aversión a carne y los cuadros de encefalopatía recurrentes fueron referidos en todos los casos.

Discusión: Sólo un paciente fue detectado en la edad neonatal y al momento del estudio con tratamiento oportuno no presentaba alteraciones neurológicas, el resto fue diagnosticado aproximadamente a los 7 años y presenta la evolución natural de la enfermedad reportada en la literatura médica, siendo los síntomas más frecuentes encontrados al diagnóstico paraparesia espástica progresiva y discapacidad intelectual.

Conclusión:

El diagnóstico y tratamiento temprano de la Argininemia mejora el pronóstico y morbilidad neurológica, ante un paciente con alteraciones progresivas de la marcha y encefalopatías de origen no determinado deberá descartarse.

Las manifestaciones iniciales son insidiosas desde vómitos e hipotonía, por lo que debe de estar incluida en el Tamiz Metabólico que se ofrece a todos los neonatos

2. ANTECEDENTES

2.1. Generalidades de la Argininemia

La argininemia es un trastorno hereditario autosómico recesivo del ciclo de la urea, causado por la deficiencia de la arginasa 1, enzima que cataliza la arginina en ornitina y urea en la etapa final del ciclo.¹ Se produce por mutaciones en el gen que codifica la arginasa hepática (ARG1) localizada en el locus 6q23.² La incidencia de deficiencia de ARG-1 es aproximadamente entre 1: 300,000 - 1: 2,000 000 (obtenida de una base de un estudio que combina base de datos en los EE. UU./ Europa) lo que indica una incidencia de 1: 950 000⁴ . Se detecta en la etapa neonatal con el tamiz metabólico ampliado en países desarrollados, existen lugares en nuestro país donde este estudio es limitado y el diagnóstico es difícil y tardío. Por otro lado, no causa hiperamonemia neonatal catastrófica y con frecuencia los episodios de hiperamonemia son leves a moderados y pueden presentarse a cualquier edad.⁵

Desde 1969 se publicaron reportes de casos de Argininemia, los primeros fueron documentados por Terheggen y colaboradores, describen una familia con padres consanguíneos, 3 hijos afectados, 2 hermanas cuadro clínico de vómitos periódicos, anorexia, letargo, deterioro cognitivo, convulsiones y paraplejía espástica, los niveles de arginina eran altos en sangre y líquido cefalorraquídeo, la actividad de arginasa en glóbulos rojos era muy baja en las pacientes e intermedia en los padres.⁶ En 1971 se detecta el tercer caso y a pesar de introducir una dieta baja en proteínas , el paciente desarrolló un severo retraso mental, atetosis y espasticidad³. Cederbaum y colaboradores en 1977 reportaron un niño de 7.5 años con retraso psicomotor progresivo, trastorno de conducta, espasticidad, detención del desarrollo desde los 3 años, la arginina plasmática se encontraba aumentada y la actividad de la arginasa en los glóbulos rojos era menor del 1% de lo normal y la mitad de lo normal en ambos padres afectados^{2,5}.

En 1989 Grody y colaboradores en un paciente muerto con severa argininemia demostraron total ausencia de argininasa I en los tejidos, este paciente era hijo de padres consanguíneos. Christmann y colaboradores en 1990 describieron una paciente en quien el diagnóstico se sospechó a los a los 18 años al presentar crisis convulsivas, recibió tratamiento con valproato de sodio, 5 días después presentó estupor e hiperamonemia importante. Tenía el antecedente de retraso psicomotor desde los 15 meses, paraparesia espástica a los 3 años y a los 18 años se encontraba postrada en cama. Recientemente en 2003 Picker describió una rara deficiencia de argininasa en un neonato de 2 días con una marcada elevación plasmática de arginina, lactato y glutamina, con moderada elevación de amoniaco sanguíneo quien desarrollo hipertonia, taquipnea, convulsiones de difícil control y edema cerebral y presencia de la isoenzima atípica de ARG2 en el hígado.³

En relación con el tratamiento Qureshi y colaboradores en 1984 recomendaron una combinación de benzoato, con restricción de arginina para el manejo de la argininemia. En 1986 Bernar reporta un caso manejado con dieta baja en proteínas en un niño de 12 años, con control de la elevación sérica de arginina y disminución de la afectación intelectual. Por lo tanto, la terapia con benzoato de sodio y restricción dietética casa una mejoría importante.^{2,6} La terapéutica incluye desde limitación en el consumo de proteínas, benzoato de sodio, fenilbultirato glicerol.

2.2. Epidemiología

Los Errores Innatos del metabolismo son enfermedades hereditarias infrecuentes se estima que 1/500 recién nacidos vivos presentan un EIM ⁷.

La incidencia de deficiencia de ARG-1 es aproximadamente entre 1:300,000 - 1:2,000 000 (obtenida de una base de un estudio que combina base de datos en los EE. UU./ Europa lo que indica una incidencia de 1: 950 000^{4,7}. Se considera la tercera más rara de los trastornos del ciclo de la urea, se estima su frecuencia es infra estimada debido a que bastantes casos no son diagnosticados⁸.

Enfermedad pan-étnica se han reportado casos en Arabia, Palestina, Irán, Corea, Puerto Rico, China, Francia, Canadá, Italia, Portugal, Brasil, Pakistán, Hispanoamérica, Japón, Turquía, descendencia judíos asquenazí y Caucásicos⁸.

Aproximadamente la mitad de las personas son heterocigotas compuestas y la otra mitad homocigotas con un número moderado de casos de consanguinidad.⁷

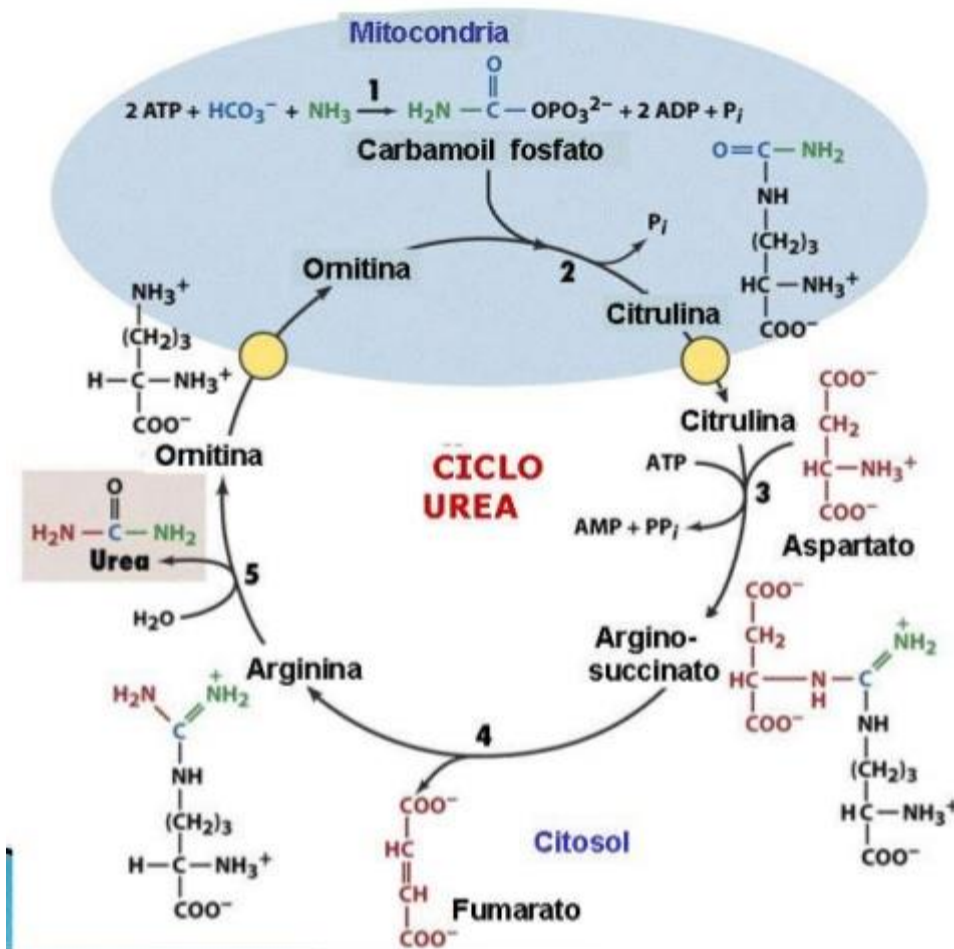
2.3. Etiología

Los trastornos del ciclo de la urea representan un grupo de enfermedades del metabolismo hepático que afecta la desintoxicación de amonio.⁷

La ración media de proteínas de la alimentación contiene un 16% de nitrógeno, del cual un 90% no se emplea en los procesos de síntesis, por lo que se metaboliza y elimina normalmente en forma de urea. La vía metabólica que permite la transformación del amoniaco (compuesto tóxico) en urea (compuesto eliminado libremente en la orina) se cataliza a través de 6 enzimas: N-acetil glutamato sintetasa NAGS, carbomilfosfato sintetasa (CPS), ornitina transcarbamilasa (OTC), arginosuccinato sintetasa (ASS), argininosuccinato liasa (ASL) y arginasa, las tres primeras se localizan en la mitocondria y permiten eliminar la toxicidad de una primera molécula de amoniaco en forma de citrulina. El ciclo de la urea se inicia en el interior de las mitocondrias de los hepatocitos y tiene las siguientes rutas: 1.- El primer grupo amino que ingresa al ciclo proviene del amoníaco libre intramitocondrial, el amoniaco sintetizado en las mitocondrias se usa junto con el bicarbonato (producto de la respiración celular) para producir carbamil-fosfato; esta reacción es dependiente de ATP y catalizada por la carbamoil-fosfato-sintetasa I (CPS I) enzima alostérica y modulada de manera positiva por N-acetilglutamato. 2.- El carbamoil-fosfato cede su grupo carbamoilo a la ornitina para formar citrulina y liberar fósforo, reacción catalizada por la ornitina transcarbamoilasa; esta citrulina se libera al citoplasma. 3.- El segundo grupo amino procedente del aspartato (producido en la mitocondria por transaminación y posteriormente exportado al citosol para formar argininosuccinato; reacción catalizada por la arginosuccinato sintetasa citoplasmática; enzima que requiere ATP y produce como intermediario

de la reacción citrullil-AMP. 4.- El argininosuccinato se hidroliza por la arginina succinato liasa, para formar arginina libre y fumarato. 5.- El fumarato ingresa al ciclo de Krebs y la arginina libre se hidroliza en el citoplasma por la argininasas citoplasmática para formar urea y ornitina. 6.- La ornitina puede ser transportada a la mitocondria e iniciar otra vuelta de la urea.¹¹

Figura 1: Ciclo de la urea



La actividad del ciclo de la urea no depende solo de estas 6 enzimas, la regulación se produce por otros sistemas enzimáticos como el de transporte en la membrana mitocondrial que permiten el intercambio aspartato-glutamato y citrulina-ornitina. El ciclo completo tiene una localización exclusivamente hepática, pero las 6 enzimas se presentan en otros tejidos: Las tres enzimas mitocondriales están presentes en las células epiteliales de la mucosa intestinal, lo que convierte a este tejido en un

productor de citrulina. Las dos enzimas citosólicas ASS y ASL que están presentes en numerosos tejidos (Riñón, cerebro, fibroblastos) y permiten la síntesis de arginina a partir de citrulina.^{12,13}

Los trastornos del ciclo de la urea corresponden a inactividad parcial o incompleta de cualquiera de estas enzimas que puede predisponer hiperamonemia con riesgo de muerte. La hiperamonemia aguda se relaciona con anorexia, vómitos y alteración mental que sin tratamiento pueden evolucionar a letargo, coma y muerte¹⁴.

El déficit de cualquiera de estas 6 enzimas provoca alteraciones de la urea génesis, que provoca una eliminación incompleta de amonio y grados variables de hiperamonemia. La argininasa es la sexta y última enzima de este ciclo la cual cataliza el hidrolisis de arginina a orinitina y urea la cual es transportada en sangre a los riñones y excretados en orina; mientras que la ornitina es reciclada para continuar el ciclo nuevamente.⁷

Hay dos tipos de isoformas de argininasa, que están codificadas por dos genes: Argininasa-1 (ARG 1) y Argininasa-2 (ARG 2) que comparten un 60% de la homología de secuencia de aminoácidos; las cuales tienen una propiedad enzimática similar, pero difieren en la distribución en los tejidos, y funciones metabólicas. La ARG-1 se encuentra principalmente en citosol de hígado y en menor cantidad eritrocitos, y células inmunes (macrófagos tipo 2), dentro de su actividad metabólica produce ornitina la cual es precursor de poliaminas, prolina, entre otras. La ARG-2 se encuentra en mitocondria de tejidos extrahepáticos como riñón y próstata, menor cantidad cerebro y macrófagos con un papel fundamental en la biosíntesis de poliaminas, prolina, creatina, citrulina, gamma-amino butírico (GABA), glutamato y óxido nítrico.¹⁵

El gen que codifica ARG 1 se encuentra en el cromosoma 6 (6q23) compuesto por 8 exones; existen por lo menos 43 variantes potencialmente patógenas en ARG1, la mayoría son mutaciones erróneas sin sentido y pequeñas deleciones. Dichas mutaciones se propagan de forma uniforme por los 8 exones, así como en los sitios de empalme de exón-intrón; por lo que el trastorno se hereda de una forma mendeliana autosómica recesiva.^{7, 15}

Las mutaciones de la ARG-1 pueden alterar la estructura, función o estabilidad de la enzima comprometiendo los residuos del sitio activo, introduciendo defectos de ensamblaje o una traducción incorrecta; por lo tanto, las múltiples mutaciones pueden afectar el grupo de manganeso binuclear e influenciar el mecanismo de hidróxido activado por metal mediante la distorsión del sitio activo o de residuos de cadena.^{5,16}

2.4. Fisiopatología

Es poco probable que la elevación de amonio en plasma sea el principal componente neurotóxico en esta enfermedad porque la hiperamonemia es rara en esta patología. Por lo tanto, la patogénesis de la enfermedad neurológica en pacientes con argininemia no está clara y se cree participan otros metabolitos .⁵

El amonio (NH₄) es un producto tóxico constituido por nitrógeno e hidrógeno; atraviesa la barrera hematoencefálica fácilmente y se incorpora a la glutamina mediante la enzima glutamina sintetasa; en condiciones fisiológicas los astrocitos aportan a las neuronas adyacentes adenosina- 5 trifosfato, glutamina y colesterol. Las neuronas metabolizan la glutamina a glutamato, neurotransmisor que activa los receptores N-metil D-aspartato. Posterior a su liberación sináptica el glutamato es reciclado por los astrocitos a glutamina. Cuando los niveles de amonio se elevan en forma aguda en el cerebro, la conducción de los astrocitos y de las neuronas se afecta. Los astrocitos metabolizan el amonio a glutamina, como consecuencia se presenta elevación de la osmolaridad intracelular que causa edema y pérdida de astrocitos liberando citosinas inflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) Interleucina 1 y 6 e interferón. En los astrocitos remanentes se presenta

inhibición de la deshidrogenasa alfa cetoglutarato, mediada por amonio y depleción del ácido carboxílico necesarios para la síntesis de glutamina que produce parálisis del ciclo de Krebs. La disminución de la expresión de los receptores de glutamato en los astrocitos induce a un aumento de las concentraciones y pueden presentar crisis convulsivas, aumento en el flujo sanguíneo cerebral, pérdida de la autorregulación cerebral efectiva y desarrollo de edema cerebral e hipertensión intracraneana. La hiperamonemia 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. El edema cerebral y la herniación generalmente se presentan cuando los niveles arteriales de amonio son mayores de 200 $\mu\text{mol/litro}$. En los pacientes que presentan hiperamonemia crónica el amonio se metaboliza de manera eficiente en músculo y lecho esplácnico, con menor efecto deletéreo en el cerebro ya que no hay aumento agudo de la osmolaridad lo que se asocia a regulación a la baja de los receptores N-Metil-D-aspartato y menor neurotoxicidad por glutamato.^{11,17}

El grado de daño en el sistema nervioso, se relaciona con la duración, el origen y la severidad de la hiperamonemia. La hiperamonemia aguda conduce alteraciones en la morfología de los astrocitos (gliosis). Los pacientes con hiperamonemia crónica presentan ventriculomegalia, atrofia cortical cerebral, lesiones de los ganglios basales, pérdida neuronal, gliosis, sangrado intracraneal y áreas de necrosis focal cortical, así como defectos de la mielinización.¹⁷

La espasticidad extrema que se observa en la argininemia no se encuentra en otros defectos del ciclo de la urea y las crisis epilépticas se relacionan de forma rara con episodios de hiperamonemia.¹⁸ Pacientes diagnosticados y tratados desde el nacimiento con restricción proteica y suplementos de aminoácidos esenciales permanecen asintomáticos hasta más de 35 años, lo cual sugiere los niveles elevados de arginina de forma crónica juegan un papel importante en la neuropatología.¹⁹

Los pacientes con argininemia pueden presentar niveles de arginina elevados a pesar de que el amonio se encuentre normal.⁵

La arginina y sus metabolitos incluyendo compuestos de guanidino pueden actuar como neurotoxinas⁵. Los compuestos de guanidino se acumulan en otras condiciones médicas tales como uremia y epilepsia, lo que lleva a creer que estos componentes contribuyan a la disfunción neurológica.²⁰ El ácido α -ceto- δ -guanidinovalérico y otros compuestos guanidino contrarrestan la respuesta a aminoácidos inhibidores en cultivos de células de ratón, este rasgo compartido por varios agentes epileptogénicos.²¹ Afectan la neurotransmisión GABA-érgica y disminuyen los fluidos de la membrana plasmática mediante la inhibición de $\text{Na}^+ \text{K}^+$ adenosina trifosfatasa lo que da como resultado propiedades epileptogénicas.²² Producen desmielinización que da como consecuencia signos de neurona motora superior.⁵

La arginina actúa como un sustrato para el óxido nítrico sintetasa, y puede afectar la supervivencia neuronal provocando un daño oxidativo.²³

2.5. Manifestaciones clínicas

Estos pacientes se manifiestan con características neurológicas diferentes a las observadas en otros trastornos del ciclo de la urea que consiste en déficit cognitivo, epilepsia y diplejía espástica⁵. Algunos pacientes pueden presentar episodios de irritabilidad, dificultades para la alimentación, vómitos, letargia¹⁹. El nacimiento y la primera infancia de estos pacientes con frecuencia son normales, existe un periodo de desarrollo psicomotor aparentemente normal. Los primeros signos surgen entre 1 a 4 años de edad.¹ En casos excepcionales los neonatos presentan irritabilidad, dificultades con la alimentación y disminución del estado de alerta cuando se introduce leche de vaca a la dieta.⁵

Los primeros síntomas incluyen torpeza motora, retraso del desarrollo, falta de crecimiento, irritabilidad, vómitos recurrentes, alteraciones en la alimentación

(aversión a proteínas) anorexia, las familias relatan que los niños evitan alimentos con gran contenido proteico como carnes, huevos, leches, y sus derivados.²⁴

Las alteraciones en la marcha son muy características de esta entidad. La marcha se vuelve en puntas, tropiezos y caídas, sin tratamiento evolucionan a una paraparesia espástica progresiva acompañada de signos piramidales como hiperreflexia, clonus y Babinski en miembros inferiores.¹⁹ Los pacientes desarrollan con frecuencia deformidades esqueléticas en tobillos y rodillas por la grave espasticidad lo que lleva a pérdida de la capacidad para deambular.²⁵

Las crisis convulsivas ocurren hasta en 50% de los pacientes, pueden ser generalizada tónico-clónicas y de tipo focal se describe de fácil control farmacológico.²⁵

El deterioro cognitivo y el déficit intelectual severo⁷ se presentan con mayor frecuencia cuando el inicio de la enfermedad es temprano y no reciben tratamiento oportuno.²⁷ Otros signos neurológicos reportados son hiperactividad, ataxia y distonía.²⁶

La hepatomegalia ocurre solo durante los episodios de hiperamonemia y solo en caso excepcional existen alteraciones en la prueba de función hepática²⁸.

Síntomas extraneurológicos son raros con frecuencia hígado y sistema esquelético. En hígado puede estar involucrado desde leve lesión hepatocelular con elevación transitoria de enzimas hepáticas, anomalías de la coagulación hasta Insuficiencia hepática aguda. Histopatología y morfología incluyen hepatocitos inflamados, fibrosis sinusoidal y portal, aumento de glucógeno celular y retículo endoplásmico dilatado²⁹. Esqueléticas tales como deformidades como escoliosis y lordosis como consecuencia de la espasticidad.⁷

2.6. Estudios de laboratorio y gabinete

Los trastornos de la urea están caracterizados por la triada de hiperamonemia, encefalopatía y alcalosis respiratoria, siendo esta consecuencia de taquipnea como mecanismo compensatorio de edema cerebral. Por lo tanto, los niveles séricos de amonio elevados junto con alcalosis respiratoria ayudan a sospechar el diagnóstico en pacientes con características clínicas descritas.²⁹

Los niveles de urea en sangre pueden estar reducidos en estos pacientes al igual que en otros trastornos del ciclo de la urea, sin embargo, los valores no están tan disminuidos como en las otras enfermedades.³¹

Puede producir elevación de las transaminasas y cambios en las pruebas de coagulación como aumento del tiempo de protrombina⁵

A diferencia de otros trastornos del ciclo de la urea la hiperamonemia no ocurre en como presentación inicial, con frecuencia es moderada .La hiperamonemia neonatal es rara y mortal⁷. Algunos pacientes pueden presentar encefalopatía hiperamonémica desencadenada por infecciones .²⁴ Si hay hiperamonemia la hiperglutaminemia suele estar presente. Las mayoría de la veces los niveles de amonio están dentro de valores normales (13-40 mg/dl) cuando los pacientes no están con crisis metabólicas.¹³

Neurofisiología

EL electroencefalograma muestra actividad lenta difusa compatible con encefalopatía metabólica, que puede o no acompañarse de grafoelementos epileptiformes.³¹

Neuroimagen

Los exámenes de neuroimagen muestran atrofia cortico - subcortical leve a grave y con menor frecuencia atrofia cerebelosa; En la RM cerebral se observan hiperintensidades periventriculare y putamen en T2.⁷ El estudio de espectroscopia

de protones por resonancia magnética muestra una elevación de glutamina /glutamato y en otros estudios de colina/creatinina que sugiere desmielinización o inflamación.^{14,32}

2.7 Diagnóstico

Cribaje neonatal

La arginina se puede medir por espectrometría de masas en Tándem (MS/MS) en gotas de sangre seca.³³

La acumulación de arginina es la anormalidad bioquímica que marca la deficiencia de argininasas y esta alteración se detecta en todos los afectados, en sangre los niveles de arginina se pueden aumentar de 5 a 15 veces en relación con los valores normales (10-140 Umol/L) y hasta 10 veces en LCR en pacientes que tienen una ingesta normal de proteínas y en muchos pacientes puede permanecer estables, con una respuesta mínima a la ingesta de proteínas⁵. Los niveles de arginina se disminuyen después de que la terapia se ha iniciado.³⁰ La elevación de ácido orótico en la orina es frecuentemente observado en la argininemia.³³

La actividad de la argininasas tipo I, denominada más frecuentemente solo argininasas, se puede medir en los hepatocitos, y de forma más práctica y conveniente en los eritrocitos, existe una buena correlación entre la actividad enzimática de los hematíes y los hepatocitos.¹³

Diagnóstico Molecular

El gen que codifica la argininasas 1 (ARG1) se clonó en 1986, encontrando posteriormente varias mutaciones de este gen³⁴. Un segundo gen ARG2 codifica la argininasas 2 que tiene características similares a la argininasas 1 y se expresa en riñón y próstata³⁵. El gen ARG1 localizado en la región cromosómica 6q23 que sintetiza la enzima argininasas I, codifica una cadena polipeptídica compuesta por 322 aminoácidos. La enzima argininasas I (ARG1) se encuentra bajo una forma de homotrímero de esta cadena, cada subunidad contiene un sitio catalítico, esta

enzima se codifica en gran cantidad en hígado y eritrocitos.²⁸ Las mutaciones de intercambio de sentido son más prevalentes y ocurren en regiones bastantes conservadas evolutivamente del gen ARG1, las mutaciones sin sentido y pequeñas deleciones fueron encontradas en una menor proporción de los pacientes y dispersas por los 8 exones codificantes de gen ARG1 ³⁶. El otro gen ARG2 codifica la isoenzima argininas II (ARG2) y se encuentra en la región cromosómica 14q24, esta isoenzima con una cadena polipeptídica de 355 aminoácidos, presenta localización mitocondrial y no se expresa en el hígado, teniendo expresión en diferentes tejidos: riñones, próstata, tracto gastrointestinal y cerebro; el gen ARG2 no tiene una función completamente conocida, en cambio la enzima parece estar involucrada con otras funciones de biosíntesis como el metabolismo del óxido.²⁵

Aunque la sensibilidad al diagnóstico mutacional no es todavía del 100%, se considera actualmente el patrón de oro diagnóstico. Los ensayos enzimáticos han quedado relegados a casos en que el diagnóstico mutacional ha sido negativo, siendo particularmente accesibles los que utilizan eritrocitos (ASL y ASR). ³⁸

Diagnóstico Prenatal

La argininemia es una enfermedad genética con un riesgo de un 25% de recurrencia para la pareja con un hijo afectado, en los últimos años ya se está ofreciendo el recurso del diagnóstico prenatal, sea por la detección de mutaciones en el gen ARG1 en vellosidades coriónicas y tejido de aminocitos o por la dosificación de arginasa en eritrocitos fetales a partir de cordocentesis³⁹. La arginasa I se expresa en eritrocitos de fetos a las 16-20 semanas de gestación ³⁸ se han usado muestras de sangre umbilical percutánea para predecir resultados ³⁹.

Estudios de histopatología

La biopsia hepática durante los episodios de descompensación aguda en pacientes con deficiencia de argininas ha revelado edema en los hepatocitos con mínimos signos de fibrosis, y estos cambios se explican por una tendencia de la hiperamonemia a causar dichos cambios en los hepatocitos. Estudios

microscópicos e histoquímicas de electrones han demostrado aumento de glucógeno intracelular. Son pocos los casos con fibrosis portal, cirrosis.⁴⁰

Neuropatología revela atrofia cerebral que concuerda con la atrofia en estudios de imagen, pero sin anomalías específicas; la desmielinización se observa en vías piramidales de las extremidades inferiores ⁴⁰.

2.8. Seguimiento

Fase de seguimiento se sugiere 4 controles anuales. Registro somatométrico, nutricional y bioquímico. En casos graves suelen precisar revisiones más estrechas para evitar descompensación o un tratamiento farmacológico que necesite pautas de seguimiento más frecuentes.⁴¹

- Valoración somatométrica trimestral: peso, talla, perímetro cefálico y mediciones como los pliegues subescapular y tricipital. Necesaria para el control evolutivo de la enfermedad, del tratamiento y de la valoración en el estado nutricional.
- Valoración bioquímica/ nutricional trimestral: amonio, niveles séricos de arginina en plasma(aminoácidos), equilibrio ácido-base, química sanguínea, perfil hepático, lípidos, biometría hemática, pruebas de coagulación, carnitina, prealbúmina, proteína transportadora de retinol, orótico y aminoácidos plasmáticos.⁴¹

Los aminoácidos plasmáticos son de vital ayuda en el seguimiento, la arginina es un aminoácido sintetizado en el ciclo pueden ser suplementado, se debe mantener una concentración plasmática entre 80-150 $\mu\text{mol/L}$.²⁹

2.9. Pronóstico

La mortalidad es elevada⁹ y ha disminuido con el tratamiento oportuno, no revierte al 100% la morbilidad neurológica cuando ya está establecida. Los trastornos motores y cognitivos son frecuentes³⁶. Existen reportes en la literatura en donde se demuestra que con un tratamiento oportuno la supervivencia global es del 84% a los 25 años, a diferencia de los pacientes con inicio tardío de tratamiento¹⁰.

La realización de un cribaje neonatal mejorara el pronóstico de esta entidad³⁸.

2.10. Tratamiento

El tratamiento de la argininemia se enfoca en restricción de proteínas de la dieta, suplementación de aminoácidos esenciales y uso de vías alternativas para eliminar depósitos de nitrógeno¹⁵. Los pacientes tratados tienden a tener pocas crisis hiperamonémicas. El tratamiento efectivo previene la progresión del deterioro neurológico.⁵

Tratamiento dietético

La dieta juega un papel importante en esta enfermedad, ya que es considerada como una enfermedad que responde a tratamiento dietético⁴². Solo el tratamiento dietético mejora los niveles de arginina casi normales en el plasma y en LCR⁴³. Los pacientes presentan mejoría de su estado neurológico, disminución de la espasticidad, incremento en su crecimiento y recuperan funciones cognitivas de lenguaje. Además de la limitación de proteínas naturales los pacientes deben suplementar su dieta con aminoácidos esenciales⁵.

Este tratamiento es muy eficaz y de gran importancia para estos pacientes, el manejo dietético de estos pacientes no solo es un tratamiento paliativo sintomático, sino que representa una verdadera terapia etiopatogénica, a través del de este vamos a poder controlar la tendencia crónica o intermitente a la descompensación

hiperamoniémica derivada del excedente de amonio que no se metaboliza, y a recuperar los aminoácidos que dejan de sintetizarse y que, por tanto estarán en situación deficitaria⁴².

La limitación proteica es una medida muy importante en el tratamiento de estos pacientes. Estudios de Saul Brusilow ³⁶ demostraron que en la ingesta proteica baja (0.7 g/kg/día) la eliminación de nitrógeno era tan solo del 25%; sin embargo, con la ingesta de proteína a niveles de la dieta habitual de un niño (2gm/kg/día) la eliminación del excedente nitrogenado mediante urea alcanzaba el 80%. Es decir, que la necesidad del ciclo de la urea se incrementa fuertemente al aumentar las proteínas de la dieta, también se demostró que el recién nacido y el lactante pequeño utilizan la mayor parte de la ingesta proteica.³⁶

La dosificación de la limitación proteica debe ser idealmente individual, buscando lo que se denomina “techo de tolerancia proteica”, que podrían definirse como aquella cantidad de proteínas/día que permiten mantener al paciente libre de síntomas y con valores de amonio y glutamina en límites adecuados (inferiores a 80 µg/dl y 1.000 µmol/L respectivamente. Existe, actualmente, un test de administración de cloruro amoniaco marcado con isótopo estable (N) que, mediante las determinaciones de las curvas de distribución de dicho isótopo entre la glutamina y la propia urea, orienta en bastante precisión del llamado “flujo de nitrógeno” y, por tanto, de la tolerancia proteica individual.⁴¹

Los casos más graves pueden tener una tolerancia inferior al denominado mínimo proteico, y en este caso será necesario recurrir a medidas farmacológicas adicionales que proporcionen vías alternativas de excreción de amonio diferentes a la urea, como el benzoato sódico que se une a la glicina, a la forma ácida del hipúrico o el fenilbutirato, a partir del que se genera fenilacetato, que se conjuga a la glutamina para formar fenilcerilglutamina. Con esto logramos eliminar una y dos moléculas de amonio, respectivamente, con cada molécula del compuesto administrado, permitiendo de esta manera aumentar la ingesta proteica hasta alcanzar, al menos, las necesidades mínimas recomendadas. La dosis de estos

“quelantes” de amonio es de 250 mg/kg/día. En el caso del fenilbutirato y en situaciones de descompensación aguda puede elevarse hasta 600 mg/kg/día. El uso de benzoato sódico obligará, asimismo, a efectuar controles de niveles de glicina plasmática.³⁶

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México el tamiz metabólico neonatal ampliado no está disponible en todos los centros hospitalarios materno infantil en forma rutinaria por lo que la Argininemia es subdiagnosticada y frecuentemente es confundida con otras entidades clínicas como la Parálisis Cerebral infantil, Epilepsia criptogénica y Discapacidad Intelectual idiopática. Su diagnóstico es un reto por ser una entidad metabólica rara. El tratamiento oportuno evitará secuelas principalmente neurológicas que son irreversibles. Es importante conocer las características neurológicas de estos pacientes y el método diagnóstico utilizado en el INP para detectar la Argininemia.

4. JUSTIFICACIÓN:

La argininemia es una entidad metabólica hereditaria, crónica, recurrente y progresiva.

Es importante dar a conocer las características clínicas de esta patología con la finalidad de que el pediatra y neurólogo pediatra la identifique y establezca un tratamiento oportuno que mejore el pronóstico funcional y disminuya la mortalidad de estos pacientes. Es una entidad tratable con dieta sustitutiva y rehabilitación. Al ser una enfermedad, autosómica recesiva el detectar a las familias afectadas, éstas se verán favorecidas con el asesoramiento genético y se podrá establecer un diagnóstico prenatal y /o al nacimiento que evite secuelas en otros miembros de la familia. Estas acciones disminuirán la morbi-mortalidad que genera esta entidad y disminuirán los costos hospitalarios y familiares.

5. OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia, características clínicas y evolución neurológica de los pacientes con Argininemia, atendidos en la Clínica de Errores Innatos del Metabolismo y Clínica de Neurología en el Instituto Nacional de Pediatría con el objetivo de detectar la enfermedad en forma oportuna.

5.1 Objetivos particulares

- 1- Identificar las características sociodemográficas de los pacientes con Argininemia.
- 2- Identificar los antecedentes heredo-familiares, endogamia y consanguinidad de éstas familias.
- 3- Identificar antecedentes patológicos perinatales, y neonatales de importancia.
- 4- Identificar la edad de presentación.
- 5- Documentar la frecuencia de la epilepsia, tipo de crisis epilépticas y tratamiento antiepiléptico de los pacientes con Argininemia del INP.
- 6- Describir las características de los estudios electroencefalográficos y neuroimagen (Tomografía axial computada cerebral y/o Resonancia Magnética cerebral).
- 7- Definir el tipo de estudio realizado en el INP que confirmo el diagnóstico de Argininemia
- 8- Identificar el diagnóstico inicial erróneo con el que se confundió esta entidad.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1. Clasificación de la investigación

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo realizado en el Instituto Nacional Pediatría del 2001 al 2017.

6.2. Métodos

En esta investigación se ensambló una base de datos, que permitió recolectar variables clínicas, laboratorio y gabinete descritos en la literatura médica en relación a esta entidad, (cuadro 1). Los datos fueron obtenidos de los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos que acuden al servicio Neurología y Clínica de Errores Innatos del Metabolismo del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico confirmado de Argininemia.

Todos los pacientes obtuvieron niveles de arginina en sangre elevados, detectados por espectrometría de masa en Tándem.

Se realizó un análisis estadístico de tipo descriptivo de la información recolectada.

6.3. Criterios de inclusión

1. Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de Argininemia que asistan a la consulta externa de neurología y errores innatos del metabolismo del Instituto Nacional de Pediatría desde el 2000 al 2018.
2. Pacientes de 1 día a 18 años.
3. Cualquier sexo.

6.4. Criterios de exclusión

1. Que hayan fallecido.

6.5 Criterios de eliminación

1. Expedientes incompletos que no cuenten con 80% de la información.

6.6. Variables del Estudio

Las variables y sus características que utilizar en este estudio son descritas en el cuadro 1.

Cuadro 1: Variables de estudio.

Variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Medición de la variable
Género	Característica biológica del sujeto en estudio	Categorica	1= Femenino 2= Masculino
Procedencia (Lugar de Origen)	Se refiere al área geográfica en la que reside el paciente	Categorica	1= Aguascalientes 2= Baja California 3= Baja California Sur 4= Campeche 5= Chiapas 6= Chihuahua 7= Coahuila 8= Colima 9= Ciudad de México 10= Durango 11= Guanajuato 12= Guerrero 13= Hidalgo 14= Jalisco 15= México 16= Michoacán 17= Morelos 18= Nayarit 19= Nuevo León 20= Oaxaca 21= Puebla

			<p>22= Querétaro</p> <p>23= Quintana Roo</p> <p>24= San Luís Potosí</p> <p>25= Sinaloa</p> <p>26= Sonora</p> <p>27= Tabasco</p> <p>28= Tamaulipas</p> <p>29= Tlaxcala</p> <p>30=Veracruz</p> <p>31= Yucatán</p> <p>32= Zacatecas</p>
<p>Antecedentes Heredofamiliares</p>	<p>Presencia de al menos un familiar diagnosticado con la enfermedad, consanguinidad (parentesco natural de una persona con otra que descienden de los mismos antepasados), Endogamia (reproducción entre miembros de una población en la que no hay migración).</p>	<p>Categorica</p>	<p>1= Ninguno</p> <p>2= Familiares afectados</p> <p>3= Consanguinidad</p> <p>4= Endogamia</p>
<p><u>Antecedentes Perinatales:</u> Enfermedad materna al embarazo</p>	<p>Presencia de patologías que no existían antes del embarazo.</p>	<p>Categorica</p>	<p>1= Ninguna</p> <p>2= Infecciones cervicales o urinarias</p> <p>3= Amenaza de aborto</p> <p>4= Anemia</p> <p>5= Diabetes Gestacional</p> <p>6= Preclampsia o Eclampsia</p> <p>7= Poligohidramnios</p> <p>8= Oligohidramnios</p> <p>9= RCIU</p>

			10= Ruptura Prematura de Membranas 11= Amenaza de Parto Pre término
<u>Antecedentes Perinatales</u> Semanas de Gestación	Duración del embarazo desde el primer día hasta el nacimiento, evaluadas por Capurro	Categórica	1= Pre término (<36.9 SDG) 2= Término (37-40 SDG) 3= Pos término (>41 SDG) 4= Desconoce
<u>Antecedentes Perinatales</u> APGAR	Basado en el puntaje APGAR (Frecuencia cardíaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular, irritabilidad refleja y coloración de piel) Se asocia con riesgo de asfixia neonatal si este es menor o igual a 6 a los 5 minutos.	Categórica	1= Normal (≥ 7) 2= Bajo (≤ 6) 3= Desconoce
<u>Antecedentes Neonatales</u>	Eventos patológicos que sucedieron posterior al nacimiento.	Categórica	0= Ictericia patológica 1= Ictericia fisiológica 2= Asfixia perinatal 3= Manejo en UCIN 4= Peso bajo al nacer 5= Ninguno
<u>Cuadro Clínico</u> Síntomas Neurológicos Neonatales	Síntomas neurológicos asociados con hiperamonemia que se presentan en etapa neonatal (< 1 mes)	Categórica	1= Hipotonía 2= Succión débil 3= Vómitos 4= Somnolencia 5= Crisis Convulsivas 6= Ninguno
<u>Cuadro Clínico</u> Síntomas Neurológicos	Síntomas neurológicos y manifestaciones generales que se presentan en etapa lactante-	Categórica	1= Vómitos 2= Anorexia

Lactante- Preescolar	preescolar		<p>3= Trastornos de la conducta</p> <p>4= Rechazo alimentos proteicos</p> <p>5= Alteraciones en la marcha</p> <p>6= Crisis convulsivas</p> <p>7= Encefalopatías (cambios en estado de alerta)</p> <p>8= Ninguno</p> <p>9= Retardo Lenguaje</p> <p>10= Periodos de irritabilidad</p>
Edad de inicio de la marcha sin ayuda	<p>Edad en meses en los que realizo la marcha (Basados Escala Denver II)</p> <p>Considerando se realiza esta entre los 11 a los 15 meses como normal.</p>	Categórica	<p>1= ≤ 11 meses</p> <p>2= 11 a 15 meses</p> <p>3= ≥ 15 meses</p> <p>4= nunca realizo marcha</p> <p>5= No recuerda</p>
Tipo de marcha al inicio de esta	<p>Alteraciones de la marcha ></p> <p>Hemipléjica: la extremidad inferior en extensa durante todo el ciclo de la marcha</p> <p>Distónica: Se realiza apoyando sobre la parte externa del pie (eversión) que se contrae con rotación interna del tobillo.</p> <p>Espástica: Extremidades inferiores espásticas se mueven hacia adelante con sacudidas rígidas.</p> <p>Atáxica: Es irregular e inestable. Ligeros movimientos desiguales con colocación inadecuada de los pies</p> <p>Parkinsoniana: Trastorno postural, inclinación hacia adelante con pérdida del braceo.</p>	Categórica	<p>1= normal</p> <p>2= espástica (Tijera o puntas)</p> <p>3= distónica</p> <p>4= Parkinsoniana</p> <p>5= Atáxica</p> <p>6= Hemipléjica</p> <p>7= Danzante</p> <p>8= No realiza</p>

	Danzante: Combinación de espasticidad y ataxia en extremidades inferiores.		
Edad de inicio de progresión de la paraparesia espástica	Edad en la que comienza con arrastre de extremidades inferiores, caídas frecuentes, dejar de correr o caminar y dificultad para mantener la bipedestación.	Categórica	1=neonatal (0-28 días) 2=lactante (<1 año) 3=preescolar: 2-4 años 5= Escolar: 5-11 años 6=Adolescente (<_12-18 años)
Factores que exacerbaban la enfermedad	Son factores que desencadenan episodios hiperamonemia.	Categórica	1= Infección 2=Dieta hiperproteica 3= Ayuno prolongado 4=Uso de AVP 5= Dificultades para obtener Cyclinex-2
Tipo de marcha actual		Categórica	1= normal 2= espástica (Tijera o puntas) 3= distónica 4= Parkinsoniana 5= Atáxica 6= Hemipléjica 7= Danzante 8= Espástica y distónica 9= no realiza
Escala de Gross Motor Function	Se basa en el movimiento que se inicia voluntariamente, con énfasis en la sedestación, transferencias y la movilidad.	Categórica	1=Anda sin limitaciones 2= Anda con limitaciones 3= Anda utilizando dispositivo de movilidad con sujeción

			<p>manual</p> <p>4= Autonomía para la movilidad con limitaciones que pueden usar sistemas.</p> <p>5= Transportado en una silla de ruedas manual</p>
<p><u>Desarrollo Neurológico</u></p> <p>Alteraciones del <u>Lenguaje</u></p>	<p>Son aquellas que comprenden desde la comprensión auditiva, habla, escritura y lectura.</p> <p>Se evaluaron con referencia a escala Denver II con corte a los 6 años.</p>	Categoría	<p>1= Si</p> <p>2= No</p>
Retraso mental	<p>Definición DSM5</p> <p>A. Déficit en el funcionamiento intelectual, tal como en razonamiento, solución de problemas, planificación, pensamiento abstracto, toma de decisiones, aprendizaje académico y atreves de la propia experiencia, confirmando a través de test de inteligencia estandarizados aplicados de forma individual.</p> <p>B Los déficits de funcionamiento adaptativo que resultan en la no consecución de estándares sociales y culturales, para la independencia personal y responsabilidad social. Sin el consiguiente apoyo, los déficits adaptativos valoran la vida diaria, tales como la comunicación, participación social, vida independiente.</p> <p>C. Inicio de los déficits intelectuales y adaptativos durante el periodo de desarrollo.</p>	Categoría	<p>1= si</p> <p>2= no</p>

<p>Tipo de retraso mental</p> <p>Área Conceptual</p>	<p>Según DSM5</p> <p>Leve= Dificultades de aprendizaje de habilidades académicas como lectura, escritura, aritmética, control del tiempo, o dinero. Adultos disminución del pensamiento abstracto, función ejecutiva, y memoria a corto plazo.</p> <p>Moderado= Preescolares lenguaje y habilidades pre académicas se desarrollan más lento. Escolares la lectura, escritura, matemáticas, comprensión del tiempo es muy limitada. Adultos las habilidades académicas son solo nivel elemental, con apoyo para uso de dichas habilidades en el trabajo.</p> <p>Grave= Limita en consecución de habilidades conceptuales, escasa comprensión del lenguaje escrito o de la comprensión de los números, para cantidades, tiempo y dinero. Los cuidadores aportan inmenso apoyo para solución de problemas.</p> <p>Profundo= La persona puede usar objetos para el autocuidado, trabajo y ocio. Adquiere solo ciertas habilidades viso espacial, tales como emparejamientos y clasificación basadas en características físicas.</p>	<p>Categoría</p>	<p>1= Leve</p> <p>2= Moderado</p> <p>3= Grave</p> <p>4= Profundo</p> <p>5= Ausente</p>
<p>Tipo de retraso mental</p>	<p>Según DSM5</p> <p>Leve=</p>	<p>Categoría</p>	<p>1= Leve</p> <p>2= Moderado</p>

<p>Área Social</p>	<p>Inmaduros en interacciones sociales, dificultad para percibir claves de interacción social con iguales. La comunicación, conversación y el lenguaje es más incompleto e inmaduro. Dificultades en la regulación de emociones, y conducta apropiada para su edad</p> <p>Moderado= La persona muestra una marcada diferencia con respecto a sus iguales, el lenguaje hablado es una herramienta menos compleja que la de sus iguales, pueden tener éxito en crear amistades a lo largo de su vida, pero pueden no percibir o interpretar claves sociales de una forma correcta, los juicios sociales para la toma de decisiones son limitada, el cuidador asiste a la persona en la vida diaria.</p> <p>Grave= Lenguaje hablado muy limitado en vocabulario y gramática, hala consiste en palabras simples o frases, centrados solo en el aquí y en el ahora, los individuos comprenden el habla sencilla y la comunicación gestual</p> <p>Profundo= El individuo tiene limitada comprensión de la comunicación simbólica</p>		<p>3= Grave 4= Profundo 5= Ausente</p>
<p>Tipo de retraso mental Área Practica</p>	<p>Según DSM5</p> <p>Leve= Las personas necesitan apoyo en las tareas complejas, los apoyos incluyen desde realizar compras de comida, transporte, organización de casa,</p>	<p>Categoría</p>	<p>1= Leve 2= Moderado 3= Grave 4= Profundo</p>

	<p>y del cuidado de los niños, tomar decisiones sobre la organización de actividades de ocio requiere apoyo.</p> <p>Moderado= Puede cuidar de sus necesidades personales como comer, vestirse, higiene personal, pero requiere un periodo extenso de enseñanza y lleva tiempo que la persona pueda ser independiente en esa área. Puede conseguir un trabajo independiente en empleos con habilidades limitadas</p> <p>Grave= Requiere apoyo para actividades de la vida diaria, y supervisión todo el tiempo. No puede tomar dediciones responsables.</p> <p>Profundo= Persona depende de otras personas para todos los aspectos del cuidado físico, salud, seguridad.</p>		
Movimientos anormales	Se definen como una serie de movimientos que no son normales en la persona y altera a función básica como actividades de la vida diaria.	Catagórica	<p>1=Temblor de extremidades</p> <p>2=Temblor de lengua</p> <p>3= Corea</p> <p>4=Discinesias orolinguales</p> <p>5= Ninguno</p>
Perímetro cefálico	Es la medición del perímetro de la cabeza, (circunferencia occipito-frontal). Microcefalia es el crecimiento anormal del perímetro cefálico, estando este por debajo de 3DS, para la media de edad, sexo y edad gestacional.	Catagórica	<p>1=.Normal</p> <p>2=Microcefalia</p> <p>3=Macrocefalia</p>

	Macrocefalia es el crecimiento anormal del perímetro cefálico entando este 3 DE por encima de la media de edad, sexo y edad gestacional.		
Crisis Epilépticas		Categórica	1= No 2= si
Edad de Presentación de las crisis		Categórica	1=neonatal (0-28 días) 2=lactante (<1 año) 3=preescolar: 2-4 años 5= Escolar: 5-11 años 6=Adolescente (<_12-18 años)
Tipo de Crisis Epilépticas	ILAE 2016 Focales: Motoras y No motoras (con o sin alteración del estado de alerta) Generalizadas = Motoras Ausencias Inicio desconocido No motora	Categórica	1= Focales con alteración del estado de alerta 2= Focales sin alteración del estado de alerta 3=Focales con evolución a bilateral 4= Generalizadas 5= Inicio desconocido 6= No ha presentado
Antecedente de Uso de AVP		Categórica	1= NO 2= SI 3= Hiperamonemia por AVP
Tratamiento antiepiléptico		Categórica	1= si 2= no
Síntoma neurológico por lo cual acuden los padres a		Categórica	1= Encefalopatía 2= Alteraciones de la marcha

consulta			3= Regresión de los hitos del desarrollo 4= Convulsiones
Diagnóstico inicial de ingreso		Categórica	1=Neuroinfección 2=Encefalopatía hiperamonemica secundaria AVP 3= Enfermedad Autoinmune 4= Postinfecciosa 5= Secuelas de EHI 6= PCI Espástica 7= Ninguno
RNM Cerebral		Categórica	0= Normal 1= Atrofia corticosubcortical 2= Infartos isquémicos 3= Edema Cerebral 4= Hidrocefalia 5= no realizada
EEG		Categórica	0.Normal 1.actividad de base lenta generalizada 2= actividad de base lenta focal 3= atenuación del voltaje 4= Actividad epileptiforme focal 5=Actividad epileptiforme generalizada 6= no tiene

<u>Confirmación Diagnóstica</u>		Categorica	1= Deficiencia o ausencia de arginasa 1 en eritrocitos 2= Niveles de arginina en sangre elevados por espectroscopia de masas en Tandem (Arginina intervalo normal 7 a 57 μ Mol/L) 3= Identificación de los alelos mutados del gen ARG1
Edad al diagnóstico		Categorica	1=neonatal (0-28 días) 2=lactante (<1 año) 3=preescolar: 2-4 años 5= Escolar: 5-11 años 6=Adolescente (<_12-18 años)

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables de estudio analizadas que son cualitativas se presentan en frecuencia y proporción.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los resultados son derivados de un estudio poblacional que cuenta con la aprobación y registro de los Comités de Investigación y Ética (No. registro 014/2012). Los investigadores se comprometieron a manejar con absoluta confidencialidad la identidad de los pacientes siguiendo las guías de buenas prácticas clínicas. Los datos recolectados durante la investigación fueron estrictamente de carácter científico e informativo, manteniendo en todo momento la identidad de los pacientes y de los profesionales de la salud involucrados.

9. RESULTADOS

9.1. Características sociodemográficas de los pacientes con Argininemia

De 810 pacientes de la Clínica de Errores Innatos Metabolismo del Instituto Nacional de Pediatría, 19 pacientes fueron diagnosticados con Argininemia, 9 cumplieron los criterios de Inclusión y 10 fueron excluidos por estar finados.

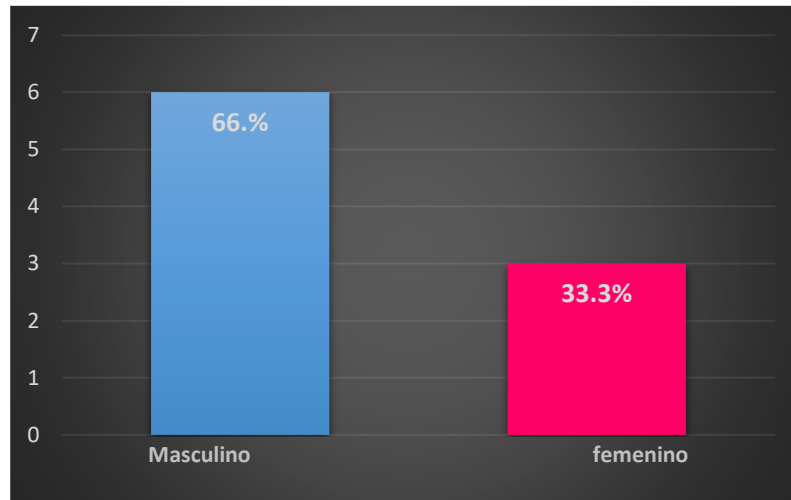
La distribución por sexo predominó el género masculino 6/9 (Gráfico 1). La edad al diagnóstico fue de los 25 días de vida hasta los 15 años 2 meses con una media de 10 años 7 meses. (Cuadro 2).

Cuadro 2: Edad de los pacientes al momento del diagnóstico, con Argininemia confirmada, del INP.

Paciente	Edad al diagnóstico
1	3 años 11 meses
2	11 años 8 meses
3	7 años
4	5 años 10 meses
5	25 días
6	2 años 1 mes
7	13 años 10 meses
8	5 años
9	15 años 2 meses

Fuente: **Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría**

Gráfico 1: Distribución porcentual del sexo en pacientes diagnosticados con Argininemia, del INP

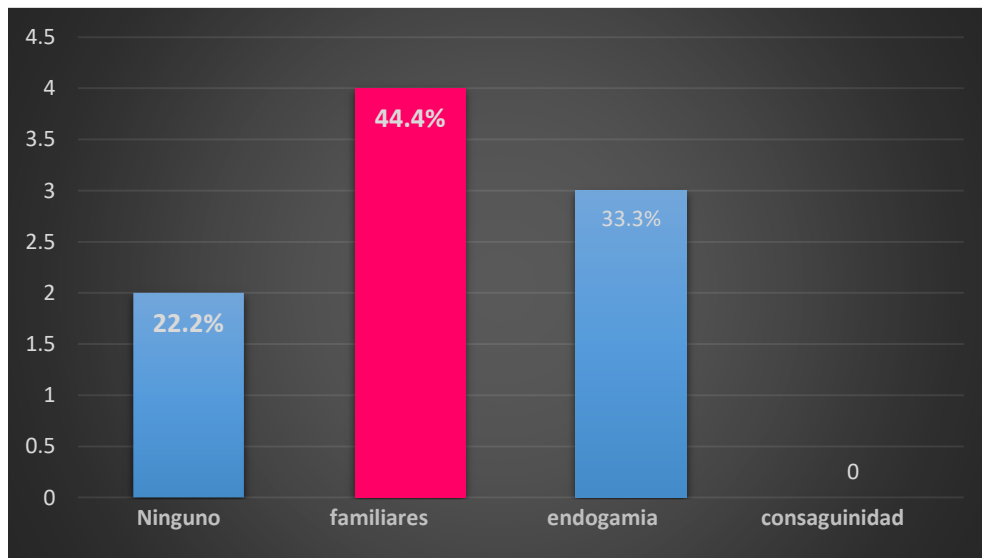


Fuente: **Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.**

9.2. Antecedentes heredo-familiares, endogamia y consanguinidad de estas familias.

De los 9 pacientes con Argininemia en el Instituto Nacional de Pediatría, 4/9 tuvieron familiares de primer grado afectados. En ninguno se consignó consanguinidad y en 3/9 se reportó endogamia. (Gráfico 2). El lugar de origen dentro de la República Mexicana fue: Estado de México 5/9, Tabasco 2/9, Guerrero y Veracruz 1/9 respectivamente.

Gráfico 2: Antecedentes heredo-familiares, consanguinidad y endogamia en pacientes diagnosticados con Argininemia del INP



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

9.3 Antecedentes pre- perinatales y neonatales de importancia

En solo 2/9 existieron antecedentes prenatales de importancia, los más relevantes fueron infecciones cervicovaginales y preclampsia leve en 2/9. Todos los pacientes fueron neonatos de término, con APGAR mayor a 7 a los 5 minutos. En el neonato inmediato 2/9 presentaron ictericia que no requirió manejo hospitalario y 1/9 bajo peso al nacer. Ninguno presentó asfixia perinatal o manejo en UCIN.

9.4. Manifestaciones clínicas y neurológicas más frecuentes de la Argininemia en pacientes que acuden a consulta de neurología del INP.

Se interrogaron todas las familias al momento del diagnóstico y algunos pacientes tuvieron manifestaciones muy tempranas que dividimos por etapas:

Etapa neonatal (0- 28 días) 1/9 presentó hipotonía y crisis convulsivas, 1/9 hipotonía y vómitos, y 1/9 vómitos como manifestación aislada. Ver cuadro 2.

Cuadro 3: Síntomas clínicos en etapa neonatal en pacientes diagnosticados con Argininemia, del INP

	Frecuencia	Porcentaje
Vómitos	1	11.1%
Negados	6	66.6%
Hipotonía y crisis convulsivas	1	11.1%
Hipotonía y vómitos	1	11.1%
TOTAL	9	100%

Fuente: **Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.**

En la etapa preescolar (2 a 5 años): 7/9 pacientes se identificó marcha en puntas, caídas frecuentes asociados a paraparesia espástica y retardo de lenguaje, 6/9 cursaron con un cuadro encefálico agudo de etiología no explicable y en 4/9 se detectó hiperamonemia y 3/9 iniciaron con crisis convulsivas.

En la etapa escolar (mayor o igual a 5 años): 1/9 inició con marcha en puntas y caídas frecuentes, 7/9 presento progresión de la paraparesia espástica manifestada por postura en tijera, deformidad de pies y marcha con apoyo de aparatos ortopédicos, 3/9 reportaron crisis epilépticas y en 8/9 se estableció el diagnóstico de discapacidad intelectual.

La frecuencia de las manifestaciones clínicas se resume en el cuadro 4.

Cuadro 4. Manifestaciones clínicas y neurológicas presentadas en niños con Argininemia, del INP

Signos/Síntomas	Cuantos lo presentaron
Paraparesia espástica	8/9
Rechazo a los alimentos proteicos	8/9
Discapacidad intelectual	8/9
Alteraciones Lenguaje	8/9
Crisis Convulsivas	7/9
Encefalopatía aguda	6/9
Hipotonía Neonatal	2/9
Vómitos etapa Neonatal	2/9

Fuente: **Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría**

Al momento del diagnóstico confirmatorio 8/9 presentaban alteraciones de la marcha, 1/9 era neonato. Se aplicó la Escala de Gross Motor Function. Ver Cuadro 5.

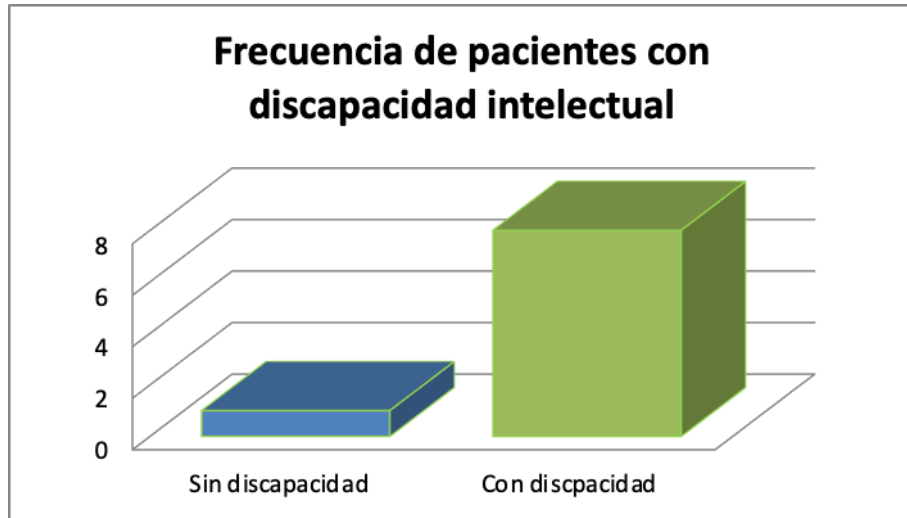
Cuadro 5. Escala de Gross Motor Function en pacientes diagnosticados con Argininemia, del INP

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
I	0	0
II	3	33.3%
III	4	44.4%
IV	0	0
V	1	11.1%
TOTAL	8	100%

Fuente: **Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría. Escala de Gross Motor Function Nivel I anda sin limitaciones, Nivel II anda con limitaciones, Nivel III anda con dispositivo de movilidad con sujeción normal y Nivel V transportado en una silla de ruedas.**

En esta serie uno de los síntomas predominantes fue la discapacidad intelectual. Se clasificó leve 2/9, moderada 2/9, severa 2/9 y profunda 2/9. 1/9 no valorable (etapa neonatal), este último paciente tiene una hermana con Argininemia por lo que el diagnóstico se hizo temprano. Ver Gráfico 3

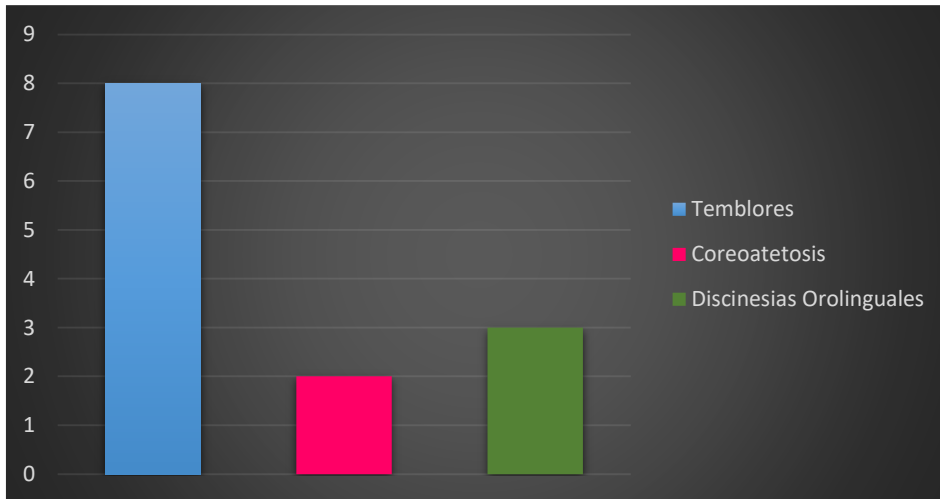
Gráfico 3: Frecuencia de Discapacidad Intelectual en pacientes diagnosticados con Argininemia, del INP



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

Todos los pacientes con excepción del neonato presentaron movimientos anormales, temblor de intención en miembros superiores en 8/9, coreoatetosis y temblor en 2/9, y discinesias orolinguales en 3/6. Ver gráfico 4.

Gráfico 4: Movimientos anormales en pacientes diagnosticados con Argininemia, del INP



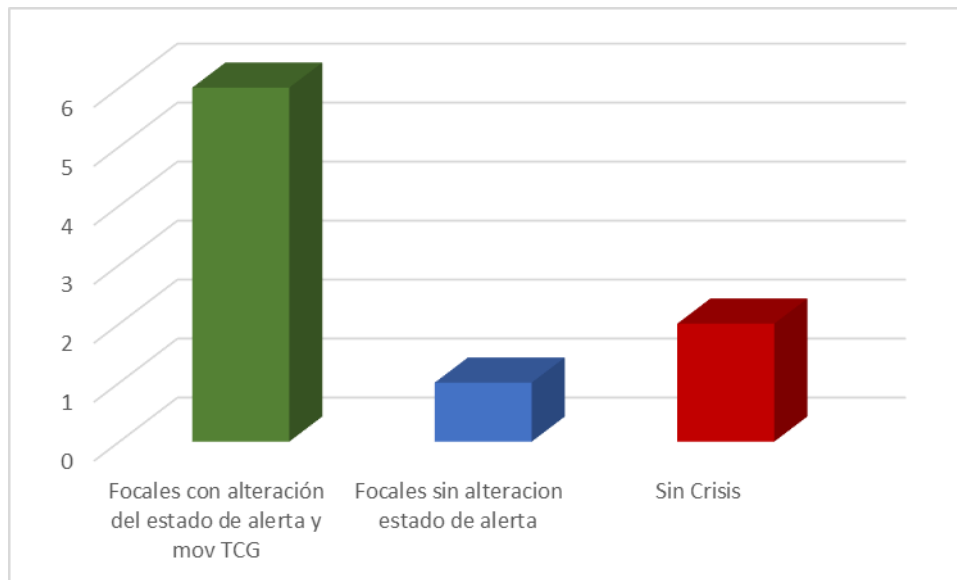
Fuente: **Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría**

Se documentó microcefalia en 5/9 pacientes y 5/9 presentaron desnutrición leve.

9.5 Documentar la frecuencia de la epilepsia, tipo de crisis epilépticas y tratamiento de los pacientes con Argininemia del INP.

En esta serie 7/9 presentaron epilepsia. La edad de inicio de las crisis epilépticas fue: 1/9 etapa neonatal, 3/9 preescolar y 3/9 escolar, media de 4.56 con una desviación típica de 6.93 años. Predominaron las crisis focales con alteración del estado de alerta. Solo 1/9 desarrolló epilepsia refractaria. 5/9 pacientes recibió tratamiento con ácido valproico como antiepiléptico previo al diagnóstico, y durante éste, solo en 3/9 se identificó hiperamonemia en 3/9. Gráfico 5.

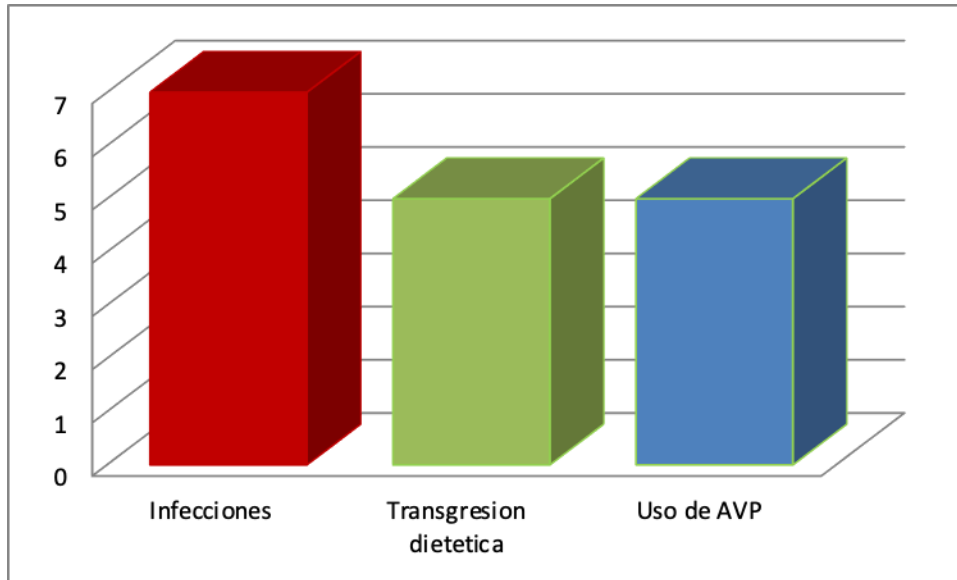
Gráfico 5: Tipo de crisis convulsivas en pacientes diagnosticados con Argininemia, del INP



Fuente: **Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría**

Durante su evolución clínica se identificó que las recaídas de la enfermedad fueron precipitadas por infecciones en 7/9, transgresión dietética 5/9 y uso de ácido valproico como tratamiento para su epilepsia 5/9. Grafico 6.

Gráfico 6: Factores que exacerbaban la enfermedad en pacientes diagnosticados con Argininemia, del INP



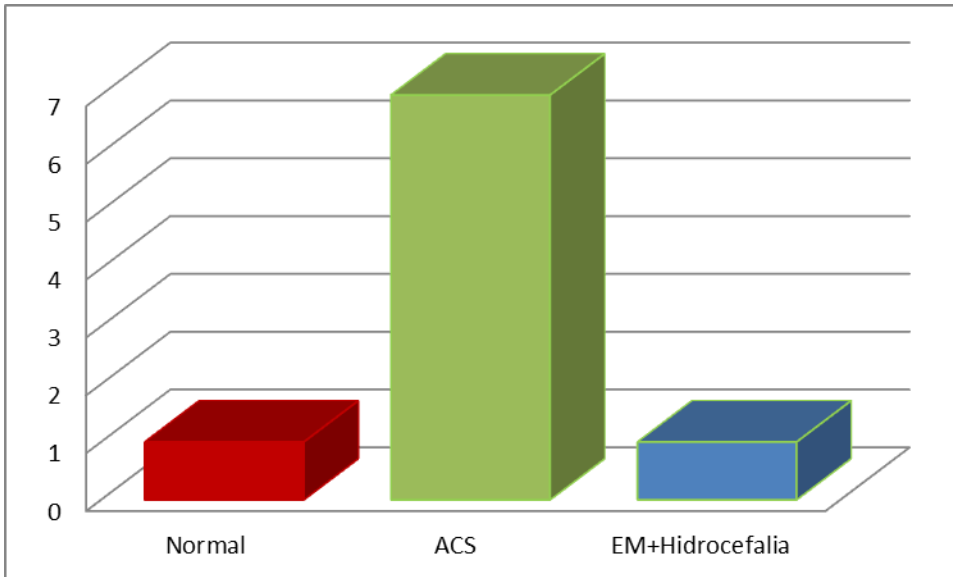
Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

9.6 Describir las características de los estudios electroencefalográficos y neuroimagen Tomografía axial computada cerebral y/o Resonancia Magnética cerebral.

Electroencefalograma,: Todos los pacientes contaron con estudios de electroencefalograma, los hallazgos más frecuentes fueron los siguientes: actividad de base lenta generalizada 8/9, y 5/9 actividad epileptiforme.

Estudios de neuroimagen: Resonancia magnética cerebral 1/9 normal, 5/9 atrofia cortico-subcortical (ACS), y en 2/9 atrofia cortico subcortical más infartos isquémicos y 1/9 edema cerebral crónico que evolucionó a zonas de encefalomalacia multiquística e hidrocefalia.(Gráfico 7).

Gráfico 7: Características de la Resonancia Magnética Cerebral en pacientes diagnosticados con Argininemia, del INP



Fuente: **Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.** ACS=Atrofia cortico-subcortical. EM= Encefalomalacia multiquística. H= Hidrocefalia

9.7 Estudios realizados en el INP para la confirmación del diagnóstico de Argininemia

Todos los pacientes cuentan con estudio confirmado de niveles de arginina en sangre elevados por espectrometría de masas en Tándem.

9.8. Diagnóstico inicial erróneo con el que se ha confundido esta entidad.

En 8/9 pacientes el diagnóstico de Argininemia se confundió el con: 5/6 Parálisis Cerebral Infantil Espástica, 1/9 por encefalitis postinfecciosa, 1/9 secuelas de traumatismo craneo encefálico y 1/9 Epilepsia criptogénica.

10. DISCUSIÓN

La argininemia es una entidad metabólica hereditaria, crónica, recurrente y progresiva. Con una incidencia aproximada entre 1:300,000 - 1: 2,000 000, considerada como uno de los trastornos más raros del ciclo de la urea, se estima que es infradiagnosticada ya que muchos casos no son detectados⁷. Los datos de

esta serie coinciden con lo reportado por Yuan-Yuan y cols ⁸. Durante 17 años el laboratorio de errores innatos de metabolismo del INP, ha diagnosticado 19 pacientes con Argininemia, se calcula una incidencia 0.9 casos/año, a pesar de que el Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia nacional. En México se desconoce la prevalencia de esta enfermedad, y se encontró una frecuencia elevada en el Estado de México, con endogamia confirmada.

Un 44% de los casos (4/9) tenían el antecedente de tener 1 hermano afectado con Argininemia y sólo en una familia se logró establecer el diagnóstico y tratamiento en forma oportuna.

En esta serie el diagnóstico de Argininemia fue tardío con una media 7 años. Lo que repercutió en afección grave del neurodesarrollo que condicionó una discapacidad intelectual y alteraciones significativas motoras, limitando la marcha independiente en 5/9 de los casos.

Carvalho menciona que el ayuno, el estrés, la fiebre, ejercicio físico y ciertos alimentos o medicamentos pueden desencadenar el inicio de los síntomas o empeorar el cuadro clínico de un error innato del metabolismo.²⁰ Factores que fueron detectados en esta serie durante el seguimiento de los pacientes, se encontró que la infección y la transgresión dietética fueron los principales desencadenantes de encefalopatía aguda.

Brusilow reporta que las manifestaciones clínicas tempranas son rechazo al alimento, seguido de paraparesia espástica previo al deterioro cognitivo⁴⁵ manifestaciones clínicas encontradas en esta serie. Una marcha en puntas con caídas frecuentes y espasticidad progresiva debe de alertar al clínico.

La literatura internacional reporta que el temblor es el movimiento anormal más frecuente seguido de las discinesias orolinguales ^{32,25} similar a lo encontrado en este estudio.

Solo un paciente presento microcefalia, Prasad reporta que se asocia a diagnóstico tardío^{45,46}.

La epilepsia es una complicación frecuente, el tipo de crisis más común es focal, no se asocian a episodios de hiperamonemia. Marescau y De Deyn reportan una frecuencia de epilepsia de 60%, el tipo de crisis más frecuentes son tónico-clónica generalizadas y crisis focales con generalización secundaria²¹. En esta serie 78% presento epilepsia similar a lo reportado en la literatura. En nuestro estudio no se presentaron pacientes con crisis de ausencia a pesar de que en 2006 se han descrito.^{47,48}

En 5/9 pacientes recibieron Ácido Valproico para tratamiento de la epilepsia, 3 pacientes presentaron hiperamonemia, ante este hallazgo se realizó el diagnóstico de Argininemia.

Brusilow describe alteraciones electroencefalográficas en el 95% pacientes sin caracterizarlas.⁴³ En esta serie se detectó alteración en el 100% de los pacientes, la principal fue actividad de base lenta.

Oldham 2010 demostró las alteraciones de la vía corticoespinal en estos pacientes por resonancia magnética cerebral,⁵¹ en nuestra serie el hallazgo más común fue la atrofia cortico-subcortical.

En nuestro medio el principal diagnóstico con el que se confunde esta entidad es con Parálisis Cerebral Espástica, ante una paraparesia espástica progresiva debemos descartar esta enfermedad.

A pesar de que existen reportes en la literatura donde se demuestra que con un tratamiento oportuno la supervivencia global es del 84% a los 25 años, la mortalidad es elevada^{9,50} principalmente cuando el inicio del tratamiento es tardío.^{39, 43} En nuestro medio existe una mortalidad elevada.

En cuanto a las estrategias para el tratamiento de los desórdenes relacionados con el ciclo de la urea, el tratamiento dietético es muy eficaz e importante para estos

pacientes, se debe tener una monitorización con valoraciones regulares de amonio y de aminoácidos en plasma (amonio <60 μ moles/l).⁴⁷

11. CONCLUSIONES

El diagnóstico y tratamiento temprano de la Argininemia mejora el pronóstico y morbilidad neurológica, ante un paciente con alteraciones progresivas de la marcha y encefalopatías de origen no determinado deberá descartarse.

Las manifestaciones iniciales son insidiosas desde vómitos e hipotonía, por lo que debe de estar incluida en el Tamiz Metabólico que se ofrece a todos los neonatos.

12. BIBLIOGRAFIA

1.- Gregory M. Enns, MB ChB. Neurologic Damage and neurocognitive Dysfunction in Urea Cycle Disorders. *Semin Pediatr Neurol* 15:132-129. 2008. Elsevier Inc.

2.- Beom HL, Hye YJ, Gum YH. (2011) Argininemia presenting with progressive spastic diplegia. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 218-220.

3.- Pontón Raul. Errores Innatos del metabolism. Hiperamonemia trastornos del ciclo de la urea 2015; *Invenerio Vol 11 Num 20 Universidad Centro Educativo Latinoamericano Rosario Argentina.*

4.- Summar ML, KeSummar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Haberle J, Lee HS, Kirmse B, European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases (E-IMD); Members of the Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC) (2013) The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 110:179–180.

5.- Prasad AN, Breen JC, Ampola MG, Rosman NP (1997) Argininemia: a treatable genetic cause of progressive spastic diplegia simulating cerebral palsy: case reports and literature review. *J Child Neurol* 12:301-309

6.- Scaglia F, Lee B. Clinical, biochemical, and molecular spectrum of hyperargininemia due to arginase I deficiency. *AM J Med Genet Semin Med Genet* 2006; 142 C: 113-120.

7.- Manuel Gomez-Gomez. Pautas para el diagnóstico temprano de los errores innatos del metabolismo. *Revista Mexicana de Pediatría Vol 73 Nay-Jun 2006 p139-147.*

- 8.- Yuan Yuan Sin, Garret Baron, Andreas Schulze, Colin DF (2015) Arginase-1 deficiency. *J Mol Med* 93:1287-1296.
- 9.- Amayreh W, Meyer U, Das AM (2014) Treatment of arginase deficiency revisited: guanidinoacetate as a therapeutic target and biomarker for therapeutic monitoring. *Dev Med Child Neurol* 56: 1021–1024.
- 10.- Enns GM, Berry SA, Berry GT, Survival After treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders (2007) *N Eng J Med* 356; 2282-2292.
- 11.- Raúl Carrillo Esper. Amonio e hiperamonemia y su significado clínico. Artículo Revisión *Revista de Investigación Médica Sur, México*.
- 12.- Picker JD, Puga AC, Levy HL, Marseden D, Shih VE, Degirolami U, Ligon KL, Cederbaum SD, Kern RM, Argininase deficiency with lethal neonatal expression: evidence for the glutamine hypothesis of cerebral edema. *J Pediatr* 2003; 142: 349-476.
- 13.- Spector EB, Rice, Ceberdaum. Immunologic studies of arginase-deficient patients. *Pediatr Res*. 1983; 17:941-944.
- 14.- Gregory M. Enns, MB ChB. Neurologic Damage and neurocognitive Dysfunction in Urea Cycle Disorders. *Semin Pediatr Neurol* 15:132-129. 2008. Elsevier Inc.
- 15.- Iyer RK, Jenkinson CP, Vockley JG, Kern RM, Grody WW, Cederbaum SD (1998) The human arginases and argininase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 21:86-100.
- 16.- Prasad AN, Breen JC, Ampola MG, Rosman NP (1997) Argininemia: a treatable genetic cause of progressive spastic diplegia simulating cerebral palsy: case reports and literature review. *J Child Neurol* 12:301-309
- 17.- Mario Jiménez Pérez. Hiperamonemia en la edad pediátrica. Estudio de 72 casos. *Acta Pediatr Mex* 2013; 34: 268-274.
- 18.- Terheggen HG, Lowenthal A, Colombo JP. Clinical and biochemical findings in argininemia. *Adv Exp Med Biol*. 1982; 153:111-119.
- 19.- Cederbaum SD, YuH, Grody WW, Kern RM, Yoo P, Iyer RK. Arginases I and II: do their functions overlap? *Mol Genet Metab*. 2004; 81: S38-S44.
- 20.-Daniel R.Carvalho MD. Clinical Features and Neurologic Progression of Hyperargininemia (2012) *Pediatric Neurology* 46 369-34.

- 21.- De Deyn PP, Marescau B, Macdonald RL. Effects of alpha-keto-delta-guanidinovaleric acid on inhibitory amino acid responses on mouse neurons in cell culture. *Brain Res.* 1988; 449:54–60.
- 22.- Hiramatsu, M.; Ohba, S.; Edamatsu, R.; Kadowari, D.; Mori, A. Effect of guanidino compounds on membrane fluidity of rat synaptosomes. de Deyn, PP.; Stalon, V.; Qureshi, IA., editors. John Libbey & Co.; Guilford, UK: 1992. p. 387-393.BM.
- 23.- Esch F, Lin KI, Hills A, Zaman K, Baraban JM, Chatterjee S, Rubin L, Ash DE, Ratan RR. Purification of a multipotent antideath activity from bovine liver and its identification as arginase: nitric oxide-independent inhibition of neuronal apoptosis. *J Neurosci.* 1998; 18:4083–4095.
- 24.- Crombez E.A., Cederbaum SD. Hyperargininemia due to liver argininase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2005; 84:243-251.
- 25- Picker JD, Puga, AC Levy HL, et al. Argininase deficiency with lethal neonatal expression: Evidence: For the glutamine hypothesis of cerebral edema. *J. Pediatr* 2003; 142:349-52.
- 26.- Lee BH, Jin HY, Kim GH, Argininemia presenting with progressive espastic diplegia. *Pediatr Neurol* 2011; 44; 44:218-20.
- 27.- Gomez-Gomez M, Pautas para el diagnóstico temprano de los errores innatos del metabolism (2006) *Rev Mex Pediatría* Vol 73 Num 3 May-Jun 2006 p139-147.
- 28.- Bjornsson E. Hepatotoxicity associated with epileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2008; 118:281-90.
- 29.- Gallagher RC, Lam C, Wong D, Cederbaum S, Sokol RJ (2014) Significant hepatic involvement in patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr* 164;720-725.
- 30.- Cederbaum SD, Shaw KN, Spector EB, Verity MA. (1979) Hyperargininemia with arginase deficiency. *Pediatr Res.* 1979; 12:8227-833.
- 31.- Brusilow SW, Maestri NE. *The metabolic and molecular Bases of Inherited Disease.* McGraw-Hill. New York 2001.1909- 1964.
- 32.- Landsverk MI, Utilization of targeted array comparative genomic hybridization, MitoMet, in prenatal diagnosis of metabolic disorders, *Mol Genet Metab*, v.103, n2p 148-152, Jun 2011.

- 33.- Crombez EA, Cederbaum SD. Hyperargininemia due to liver argininase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2005; 84:243-251.
- 34.- Dizikes GJ, Grody WW, Kern RM, Cederbaum SD. Isolation of human liver arginase cDNA and demonstration of nonhomology between the two human arginase genes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1986; 141:53–59.
- 35.- Vockley JG, Jenkinson CP, Shukla H, Kern RM, Grody WW, Cederbaum SD. Cloning and characterization of the human type II arginase gene. *Genomics.* 1996; 38:118–123.
- 36.- Brusilow SW. Urea Cycle Enzymes. In: Scriver CR, editor. *The metabolic & Molecular Bases of inherited Disease.* 8th and New York, McGraw Hill, medical Publishing Division, 2005
- 37.- Spector EB, Kiernan M, Bernard B, Cederbaum SD. Properties of fetal and adult red blood cell arginase: a possible prenatal diagnostic test for arginase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1980; 32:79–87.
- 38.- Hewson S, Clarke JT, Cederbaum S. Prenatal diagnosis for arginase deficiency: a case study. *J Inher Metab Dis.* 2003; 26:607–610.
- 39.- De Deyn PP, Marescau B, Qureshi IA. (1997) Hyperargininemia: a treatable inborn error of metabolism? John Libbey & Company Ltd; London, England 1997. P 53-69.
- 40.- Enns GM, Berry SA, Berry GT, Survival After treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders (2007) *N Eng J Med* 356; 2282-2292.
- 41.- Snyderman SE, Sansaricq C, Chen WJ, Norton PM, Phansalkar SV. Argininemia. *J Pediatr* 1977; 95:61-63.
- 42.- Cederbaum SD, Moedjono SJ, Shaw KN, Carter M, Naylor E, Walzer M. Treatment of hyperargininaemia due to argininase deficiency with a chemically defined diet, *J Inher Metab Dis* (1982) 5:95-99.
- 43- Brusilow SW. Urea Cycle Enzymes. In: Scriver CR, editor. *The metabolic & Molecular Bases of inherited Disease.* 8th and New York, McGraw Hill, medical Publishing Division, 2005.
44. Batshaw ML, Mac Arthur RB, Tuchman M. Alternative pathway therapy for urea cycle disorder: twenty years later. *J. Pediatr.* 2001; 138:S46-54.
- 45.- Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr* 1996; 43:127-70.

- 46.- Prasad AN. Argininemia: a treatable genetic cause of progressive spastic simulating cerebral palsy: case reports and literature review. JChild Neurol. 1997.
- 47.- Jain Ghain S, Nagamani SC, Arginase I deficiency: Severe infantile presentation with hiperammonemia: more common, than reported? Mol Genet Metab 2011;104:107-11
- 48.- Ivonne Martín-Hernandez. Una aproximación a los desórdenes hereditarios del ciclo de la urea en el hombre. Rev Biomed 2005; 16:193-206. Vol 16 No.3 Julio-Septiembre 2005.
- 49.- Hirsayasu Y, MorimotoK, Okamoto M, Otsuki S, Mori A. The changes in guanidino compounds in the brain of amígdala kindled seizure-comparisons qith electric convulsive shock seizure. Jpn J Psychiatry Neurol. 1990; 44:448-450.
- 50.- Pontón Raul. Errores Innatos del metabolism. Hiperamonemia trastornos del ciclo de la urea Invenerio Vol 11 Num 20 Universidad Centro Educativo Latinoamericano Rosario Argentina.
- 51.- Michael, S, Oldham. Diffusion Tensor Imaging in Arginase Deficiency Reveals Damage to Corticospinal Tracts. Pediatric Neurol 2010 42 (1) 49-51.