

Anexo XIX. Aciduria argininosuccínica (ASL)

Protocolo de Cribado

Nombre de la prueba: Cuantificación de citrulina (CIT). La Cit no es específica ni patognomónica de la ASA, por lo que se han incorporado otros marcadores y ratios como ácido argininosuccínico (ASA), ASA/Arg, Cit/Phe, Cit/Arg.

Método analítico: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

Limitaciones de método:

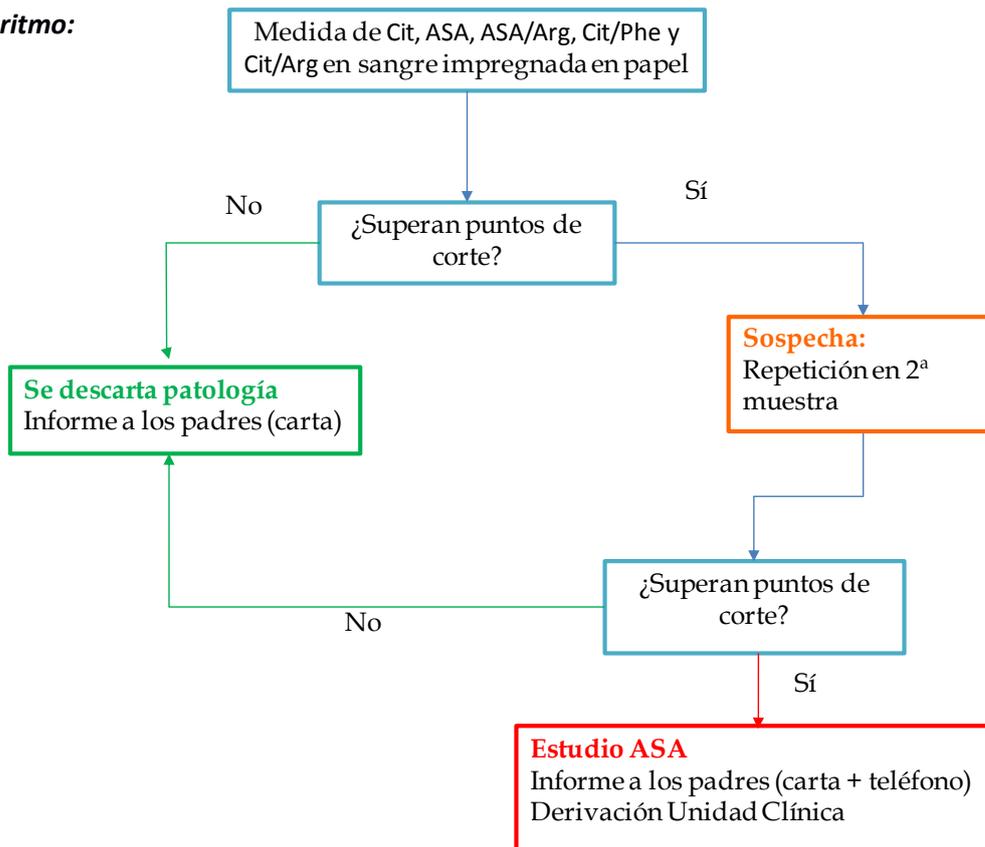
Falsos positivos: No se han reportado otros factores, además de los propios del procedimiento de cribado neonatal.

Puntos de corte:

- Cit: 30,5 μ M; Cit/Arg: 5,1; Cit/Phe: 0,47; Ala/Cit: 5,02; Orn/Cit: 24,75

Los puntos de corte se revalúan periódicamente de acuerdo con los protocolos del laboratorio, estableciendo conforme a dicha evaluación, los umbrales de repetición de test (p99,5) y de prueba del talón (p99,9).

Algoritmo:



Protocolos de Confirmación Diagnóstica e Intervención Inicial

Método de Diagnóstico de confirmación:

Nombre de la prueba y espécimen utilizado:

- Cuantificación de aminoácidos en plasma y orina mediante cromatografía de intercambio iónico (CIO). En pacientes de aciduria argininosuccínica se observarán niveles elevados de citrulina y ácido argininosuccínico. Pueden estar elevados los aminoácidos que suponen almacenamiento de nitrógeno como glutamina, alanina, glicina, asparagina. Los niveles de arginina estarán disminuidos.
- Otras pruebas:
 - Amonio en plasma: Se observa elevación de amonio en plasma, las formas graves (antes del tratamiento) pueden presentar niveles de amonio superiores a 1000 $\mu\text{mol/L}$, aunque normalmente los aumentos se sitúan en el rango de unos pocos cientos de $\mu\text{mol/L}$. En las formas neonatales y de aparición tardía más leves, los aumentos de la concentración plasmática de amonio pueden ser menos pronunciados.
 - Gasometría y análisis bioquímico de iones, función renal y hepática, CK, ácido úrico; pH y cuerpos cetónicos en orina.
- **En una segunda fase:** confirmación diagnóstica mediante estudio genético. Si no se detectan variantes en el gen *IVD*, o estas son de significado clínico incierto, para confirmar el diagnóstico se puede determinar la actividad enzimática de la isovaleril-CoA deshidrogenasa en biopsia de piel.

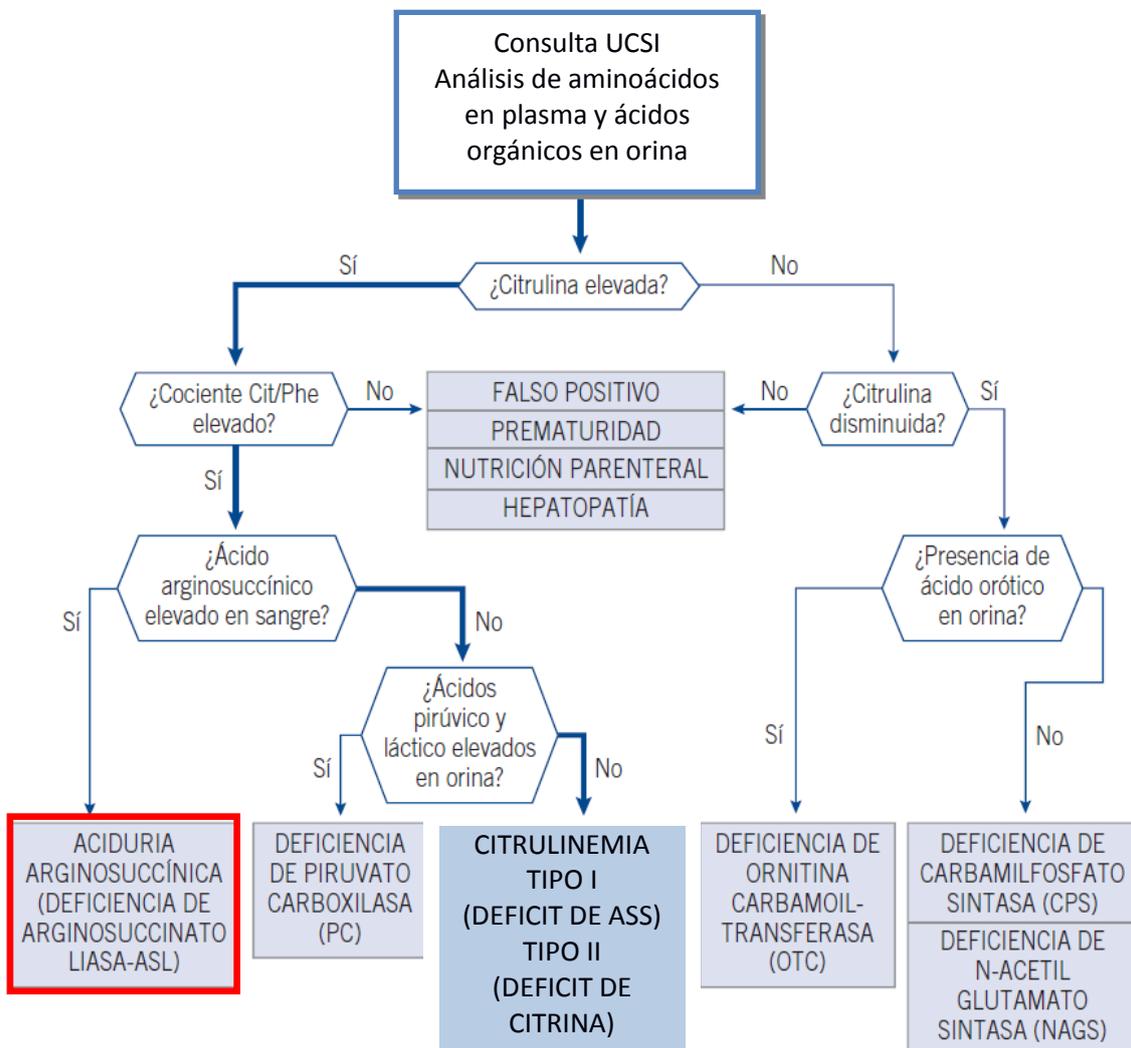
Diagnóstico diferencial:

Se pueden observar niveles elevados de citrulina en la citrulinemia tipo 1, la deficiencia de citrina y la deficiencia de piruvato carboxilasa; por lo tanto, la confirmación del diagnóstico de deficiencia de ASL requiere detectar concentraciones elevadas de ácido argininosuccínico o sus compuestos anhidridos en plasma u orina.

Definiciones de caso:

Se define "caso" como aquel RN con concentración elevada de citrulina (Cit) y ácido argininosuccínico (ASA), unido a niveles elevados de amonio.

Algoritmo diagnóstico



Descripción de la enfermedad

Nombre de la enfermedad: Aciduria argininosuccínica (ASL), deficiencia de argininosuccinato liasa.

Tipo de deficiencia o trastorno metabólico: Alteración del metabolismo de los aminoácidos. Defecto del ciclo de la urea.

Gen: ASL; *Locus:* 7cen-q11.2; *Tipo de herencia:* Autosómica recesiva; *OMIM:* 207900.

Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones: Incidencia estimada 1: 70000-180000.

La aciduria argininosuccínica está causada por el déficit de la enzima argininosuccinato liasa que actúa en el ciclo de la urea metabolizando la hidrólisis del argininosuccinato formando arginina libre y fumarato.

Síntomas clínicos:

Puede presentarse como una forma de inicio neonatal grave o una forma de inicio tardío:

- La forma de inicio neonatal grave se caracteriza por hiperamonemia en los primeros días de vida, o que puede manifestarse como letargo creciente, somnolencia, negativa a alimentarse, vómitos, taquipnea y alcalosis respiratoria. La ausencia de tratamiento conduce a un empeoramiento del letargo, convulsiones, coma e incluso la muerte.
- Las manifestaciones de la forma de inicio tardío varían desde hiperamonemia episódica desencadenada por una infección aguda o estrés hasta deterioro cognitivo, anomalías del comportamiento y/o discapacidades de aprendizaje en ausencia de episodios documentados de hiperamonemia.

Otras manifestaciones de deficiencia de ASL que parecen no estar relacionadas con la gravedad o duración de los episodios de hiperamonemia, pero relacionadas con alta ingesta de proteínas o estados catabólicos:

- Deficiencias neurocognitivas (trastorno por déficit de atención e hiperactividad, retraso del desarrollo, convulsiones y problemas de aprendizaje).
- Enfermedad hepática (hepatitis, cirrosis).
- Tricorrexia nodosa (cabello grueso y quebradizo que se rompe fácilmente).
- Hipertensión sistémica.

Seguimiento y Tratamiento:

El manejo de la enfermedad implica dos enfoques principales: el control inmediato de la hiperamonemia durante las descompensaciones metabólicas y la prevención de episodios futuros, así como de complicaciones a largo plazo. Durante los episodios agudos de hiperamonemia, se suspende la ingesta oral de proteínas y se administra suplementación con lípidos y/o glucosa por vía intravenosa. Además, se emplea terapia intravenosa de eliminación de nitrógeno. Si los niveles de amoníaco no se normalizan con estas medidas, se recurre a la hemodiálisis como siguiente paso.

El tratamiento a largo plazo se basa en dos pilares fundamentales: la restricción dietética de proteínas y la suplementación con arginina. En los casos donde estas medidas no son efectivas, puede considerarse la terapia oral de eliminación de nitrógeno. Por otro lado, el trasplante hepático ortotópico se reserva para pacientes con hiperamonemia recurrente o descompensaciones metabólicas que no responden al tratamiento médico convencional.