

## Anexo XVIII. Argininemia (ARG)

### Protocolo de Cribado

**Nombre de la prueba:** Cuantificación de arginina (ARG). La ARG puede presentar falsos negativos, por lo que se han incorporado diferentes ratios como Arg/Orn, Arg/Gy, Arg/Phe, Cit/Arg.

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

**Limitaciones de método:**

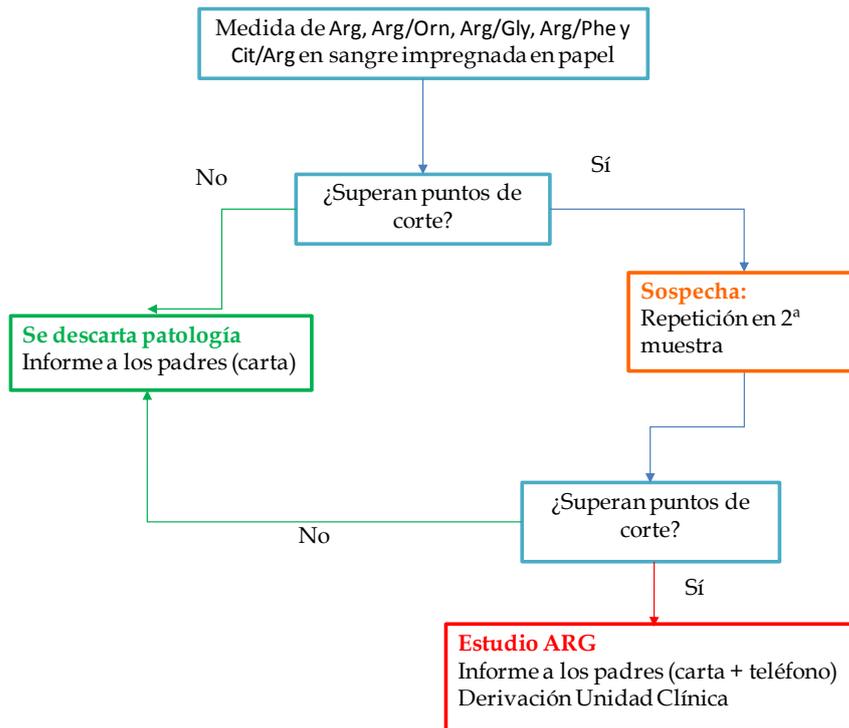
Falsos negativos: Extracción de la muestra de manera precoz antes de las 24 horas de vida.

**Puntos de corte:**

- Arg: 43  $\mu$ M ; Arg/Orn: 0,33 ; Arg/Phe:0,74; Arg/Ala: 0,31; Cit/Arg: 0,31

Los puntos de corte se reevalúan 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:*

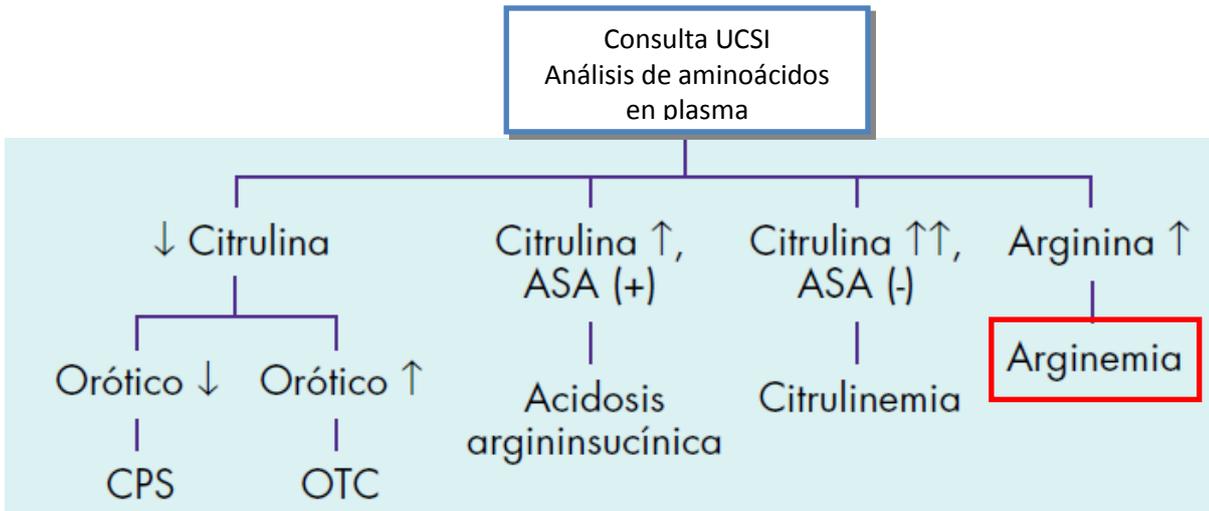
#### **Nombre de la prueba y espécimen utilizado:**

- Perfil de aminoácidos en plasma: la arginina suele estar significativamente elevada, pueden estar elevados los aminoácidos que suponen almacenamiento de nitrógeno como glutamina, alanina, glicina, asparagina. El resto de aminoácidos del ciclo de la urea estarán disminuidos.
- Ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas. Se observará una elevación de ácido orótico y/o uracilo en orina.
- Otras pruebas:
  - Amonio en plasma: El amonio plasmático puede estar elevado, pero esta elevación puede ser intermitente en el caso de la argininemia y la elevación extrema de amonio no es habitual.
  - Gasometría y análisis bioquímico de iones, función hepática y renal, 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 *ARG1*, o estas son de significado clínico incierto, para confirmar el diagnóstico se puede determinar la actividad enzimática de la arginasa en eritrocitos.

### *Definiciones de caso:*

Se define "caso" como aquel RN con concentración elevada de arginina (Arg), con un aumento de ácido orótico en el perfil de ácidos orgánicos en orina.

*Algoritmo diagnóstico*



*ASA: ácido argininsuccínico; CPS: déficit de carbamilfosfatosintasa; OTC: déficit de ornitintrancarbamilasa.*

## Descripción de la enfermedad

*Nombre de la enfermedad:* Argininemia (Arg), deficiencia de arginasa.

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

*Gen:* ARG1; *Locus:* 6q23; *Tipo de herencia:* Autosómica recesiva; *OMIM:* 207800

*Incidencia de la enfermedad:* estimada entre 1:350,000 y 1:1,000,000

La argininemia está causada por el déficit de la actividad de la enzima arginasa que actúa en el ciclo de la urea metabolizando la hidrólisis de la arginina formando urea que se excreta por la orina y ornitina.

### *Síntomas clínicos:*

Se caracteriza por una hiperamonemia episódica de grado variable que rara vez es lo suficientemente grave como para poner en peligro la vida o causar la muerte. Lo más común es que el nacimiento y la primera infancia sean normales. Los individuos no tratados presentan una desaceleración del crecimiento entre los uno y los tres años de edad, seguida del desarrollo de espasticidad, estancamiento del desarrollo cognitivo y posterior pérdida de los hitos del desarrollo. Si no se trata, la deficiencia de arginasa suele progresar a espasticidad grave, pérdida de la deambulación, pérdida completa del control de los intestinos y la vejiga y discapacidad intelectual grave. Las convulsiones son comunes y suelen controlarse fácilmente. Los individuos tratados desde el nacimiento parecen tener síntomas mínimos.

### *Seguimiento y Tratamiento:*

a) Tratamiento rutinario diario:

- Mantenimiento de la concentración plasmática de arginina lo más cerca posible de lo normal mediante:
  - Restricción de proteínas en la dieta
  - Uso de fármacos orales captadores de nitrógeno según sea necesario para tratar la hiperamonemia.

b) El tratamiento de un enfermo agudo (comatoso y encefalopático) requiere: una rápida reducción de la concentración plasmática de amoníaco; el uso de agentes farmacológicos (benzoato sódico y/o fenilbutirato/fenilacetato sódico) para promover la excreción del exceso de nitrógeno por vías alternativas; y la introducción de calorías aportadas por los hidratos de carbono y las grasas para reducir el catabolismo y la cantidad de exceso de nitrógeno en la dieta, evitando al mismo tiempo la sobrehidratación y el edema cerebral resultante.

c) El trasplante de hígado elimina la hiperargininemia y presumiblemente el riesgo de hiperamonemia, pero rara vez es necesario en la deficiencia de arginasa.