

AS PRINCIPAIS DISFUNÇÕES NEUROLÓGICAS EM HIPERARGININEMIA – REVISÃO DE LITERATURA

THE MAIN NEUROLOGICAL DYSFUNCTIONS IN HYPERARGININEMIA – LITERATURE REVIEW

André Eduardo Almeida Franzoi¹, Marcelo Manukian Patti¹, Débora Delwing Dal
Magro², Daniela Delwing de Lima³

RESUMO

Objetivos: Demonstrar quais são as principais disfunções neurológicas dentro da hiperargininemia, junto a outros aspectos da doença (como a genética, o diagnóstico e o tratamento), a fim de proporcionar conhecimento e/ou atualização sobre o tema. **Métodos:** Realizou-se a pesquisa bibliográfica em bases de dados confiáveis (PubMed, Scielo e UptoDate) entre os anos de 1960 a 2016. A seleção considerou os artigos mais relevantes de forma não sistemática, incluindo 49 artigos e 1 livro para a revisão de literatura do tipo narrativa. **Resultados:** Cada um dos materiais selecionados foi estudado objetivando a formação de um artigo coeso e claro. Com isso, os principais tópicos foram sequenciados em: aspectos genéticos, diagnóstico, características clínicas, disfunções neurológicas e tratamento. **Conclusões:** A hiperargininemia é uma doença rara e subdiagnosticada, mas é benigna devido à hiperamonemia grave ser pouco comum. O quadro neurológico frequentemente vem acompanhado de espasticidade, ataxia, hiperreflexia, incoordenação motora, paresia, Babinsky bilateral, tremor e convulsões (a suspeita inicial se dá com retração dos tendões de Aquiles e espasticidade dos membros). A terapêutica consiste em reduzir os níveis de arginina plasmática e manter a amônia plasmática em concentração normal.

Palavras-chave: Ciclo da ureia; Deficiência de arginase; Hiperargininemia; Compostos guanidínicos; Estresse oxidativo e suas combinações.

ABSTRACT

Objectives: To demonstrate what are the main neurological dysfunction within the hyperargininemia with other aspects of the disease (such as genetics, diagnosis and treatment) in order to provide knowledge and / or update on the issue. **Methods:** We conducted a literature search on reliable databases (PubMed, Scielo and UptoDate) between the years 1960-2016. The selection considered the most relevant articles unsystematically, including 49 papers and 1 book for this narrative literature review. **Results:** Each of the selected materials was studied aiming at the formation of a cohesive and clear article. Thus, the main topics were sequenced in: genetics, diagnosis, clinical, neurological disorders and treatment. **Conclusions:** hyperargininemia is a rare and underdiagnosed disease, but it is benign due to severe hyperammonemia is unusual. The neurological condition often comes with spasticity, ataxia, hyperreflexia, incoordination, paresis, bilateral Babinsky, tremor and seizures (the initial suspicion has retraction of the Achilles tendon and spasticity). The therapy focus to reduce plasma levels of arginine and maintain a normal ammonia plasmatic concentration.

Keywords: Urea cycle; Arginase deficiency; Hyperargininemia; Guanidino compounds; Oxidative stress and its combinations.

INTRODUÇÃO

A Hiperargininemia é caracterizada por um erro metabólico raro no ciclo da ureia, sendo a enzima hepática arginase-1 o componente defeituoso. Quando em função normal, a enzima em questão catalisa a reação de conversão da arginina em ornitina e ureia. Porém, na

¹ Departamento de Medicina, Universidade da Região de Joinville– UNIVILLE,

² Departamento de Ciências Naturais, Centro de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Regional de Blumenau.

³ Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente, Universidade da Região de Joinville– UNIVILLE.
E-mail: daniela.delwing@univille.br/ danidelwing@hotmail.com

hiperargininemia, essa enzima é defeituosa e as concentrações de arginina no plasma se elevam.^{1,2,3}

Esse distúrbio é incomum quando comparado aos outros distúrbios do ciclo da ureia, sendo que a geração de encefalopatia hiperamonêmica não é observada em todos os casos. Em geral, outros distúrbios do ciclo da ureia já podem ser identificados no período neonatal ou no início da infância justamente pelo aparecimento de sinais clínicos neurológicos. Entretanto, na hiperargininemia esses sinais, geralmente, não aparecem precocemente.^{4,5}

Estudos quantitativos apontam para taxas de prevalência dos distúrbios do ciclo da ureia mais estudados na proporção de 1:8200 nascimentos nos Estados Unidos. Dentro disso, destaca-se que a hiperargininemia apresenta taxas de incidência de 1:2.000.000 nascidos vivos.^{3,6-8}

A deficiência da enzima ornitina transcarbamilase apresenta as taxas mais altas de prevalência dentro dos distúrbios do ciclo da ureia. Já a hiperargininemia e a deficiência de N-acetil glutamato sintase, são os distúrbios metabólicos menos frequentes desse grupo.^{3,9}

Apesar de a doença afetar todas as etnias, aponta-se uma maior incidência de hiperargininemia na população canadense. O primeiro caso reportado de hiperargininemia ocorreu em 1969, com achados clínicos de hiperamonemia e danos neurológicos tais como letargia, retardo mental e convulsões.¹⁰⁻¹²

O fato de a hiperargininemia ser menos conhecida que as outras doenças metabólicas do ciclo da ureia, torna esse distúrbio subdiagnosticado (principalmente de forma precoce na infância). Com isso, muitos indivíduos portadores da doença acabam sendo diagnosticados e tratados de forma tardia (comparando-se ao início de acompanhamento que poderiam ter tido com um diagnóstico mais precoce).

Sendo assim, o conhecimento dessa doença é tão importante quanto ao das outras doenças metabólicas do ciclo da ureia, requerendo a atenção médica aos principais sinais e sintomas que os portadores tendem a apresentar, a fim de obter o diagnóstico de forma precoce e proporcionar o tratamento adequado a esses indivíduos (evitando possíveis sequelas oriundas, por exemplo, da hiperamonemia).

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bases de dados confiáveis (PubMed, Scielo e UptoDate) entre os anos de 1960 a 2016, utilizando os descritores “Urea cycle”, “Arginase deficiency”, “Hyperargininemia”, “Guanidino compounds”, “Oxidative stress”

e suas combinações. A seleção dos artigos considerou aqueles mais relevantes de acordo com a abrangência do tema proposto, sendo que de forma não sistemática incluiu 49 artigos e 1 livro como conteúdo para a revisão de literatura do tipo narrativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da seleção dos materiais mais relevantes para a pesquisa científica sobre as principais disfunções que ocorrem na hiperargininemia, cada um deles foi estudado objetivando a formação de um artigo coeso e organizado de forma clara para a leitura da revisão de literatura em questão, a fim de proporcionar atualização. Com isso, os principais tópicos foram sequenciados em: aspectos genéticos, diagnóstico, características clínicas, disfunções neurológicas e tratamento.

ASPECTOS GENÉTICOS

A hiperargininemia se caracteriza por uma origem genética recessiva autossômica, ligada ao cromossomo 6 (no braço longo ou “q”) e ao gene arginase-1 (ARG1). Sem um teste de screening logo após o nascimento ou o mais cedo possível, o diagnóstico se torna mais difícil e demorado, já que a doença apresenta uma característica quase assintomática nos anos iniciais. Com o passar do tempo, a criança pode vir a apresentar uma gradual deterioração neurológica e os sinais clínicos começam a ser notados: tetraplegia espástica progressiva, convulsões e até atrofia cerebelar.¹³

Atualmente, a análise genética por amplificação de reações em cadeia de polimerases já possibilita encontrar mutações no gene relacionado à expressão da hiperargininemia (o gene ARG1), como já publicado em um estudo na Malásia. Além disso, um estudo na China identificou cinco mutações no gene ARG1, em pacientes portadores de hiperargininemia, detalhando a localização das alterações genéticas no cromossomo 6.¹⁴⁻¹⁶

No Brasil, estudos também já identificaram mutações no gene ARG1, com destaque para a mutação p.T134I, como a mais frequente nos portadores brasileiros analisados.¹⁷

Além do principal gene estudado, há o gene ARG2, que quando expresso gera a formação da enzima arginase II (presente nos rins e na próstata). Entretanto, mesmo com características biomoleculares semelhantes, a função dessa enzima ainda não é bem compreendida (a relação de sua deficiência e o surgimento de esteatose hepática é proposta com mais evidências), assim como ainda não se sabe se as mutações unitariamente no gene ARG2 poderiam levar a hiperargininemia.^{18,19}

Outros estudos experimentais sugerem que níveis baixos de atividade da enzima arginase hepática (tão baixos quanto aproximadamente 10%) já seriam suficientes para evitar um desequilíbrio plasmático de arginina e amônia, proporcionando a sobrevivência do indivíduo.^{16,20}

Dentro disso, destaca-se que a terapia gênica se mostra promissora e útil para evitar o desenvolvimento da doença, assim como seus efeitos neuropatológicos.²¹

Em 2012, foi desenvolvido um algoritmo de aprendizagem que seleciona sequências de uma biblioteca gênica informativa, mostrando-se uma ferramenta altamente relevante funcionalmente. Com a síntese de genes selecionados e o algoritmo de aprendizado ativo, criou-se um conjunto informativo de sete quimeras enzimaticamente ativas, com porções contendo mutações em taxa próxima à da arginase original. Com isso, esse estudo proporcionou maior esclarecimento sobre a estabilidade a longo prazo da enzima arginase, a sua desativação em condições fisiológicas e o seu possível uso terapêutico na hiperargininemia.²²

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser feito por exame de sangue, em análise laboratorial que detecte a arginina em concentrações elevadas no plasma ou outros fluidos corporais (como o líquido), demonstrando o defeito na enzima arginase I. A concentração plasmática de arginina pode atingir 1,5 mM e há dados mostrando que no fluido cérebro-espinhal, os valores podem ser até 10 vezes superiores que o valor normal (o valor plasmático normal é de 21,8 a 87,8 μM e o valor líquórico normal é de 6,8 μM).^{23,24,25}

Além disso, o diagnóstico também pode ser realizado no período pré-natal, por meio de análise do líquido amniótico e de vilosidades coriônicas, para posterior análise genética, a fim de encontrar mutações no gene ARG1.²⁰

Nesse distúrbio metabólico, vários componentes derivados da guanidina se acumulam no sangue e no líquido, com destaque para o guanidino acetado sendo um fator importante no desenvolvimento de uma série de desequilíbrios fisiopatológicos, inclusive com potencial epilético já demonstrado².

Além disso, destaca-se que o óxido nítrico e a homoarginina também estão envolvidos na fisiopatologia da doença. O óxido nítrico, por exemplo, é formado a partir da arginina sob ação da enzima óxido nítrico sintase, sendo um radical livre que pode reagir com o superóxido e levar à formação de ânion peroxinitrito que é altamente citotóxico.^{26,27}

Com a progressão da doença, o aumento nos níveis de compostos guanídínicos se instala junto à ativação de vias bioquímicas secundárias, o que auxilia no diagnóstico. A arginina, em altas concentrações, é convertida a ácido α -ceto- δ -guanidino valérico por transaminação, o qual forma ácido arginínico por hidrogenação. A arginina também pode ser convertida em N-acetilarginina por acetilação e em ácido guanidino acético, ácido β -guanidino propiônico ou ácido δ -guanidino butírico por transamidinação. Já a homoarginina, pode ser formada a partir de lisina por guanidinação.^{28,29}

Em relação aos exames de imagem, a ressonância magnética de encéfalo pode mostrar anormalidades, como atrofia cerebral e cerebelar, além de um leve infarto bilateral nas porções posteriores do núcleo putamen em pacientes portadores de hiperargininemia com grau avançado de lesão neurológica, porém, dificilmente em pacientes com graus mais leves de lesão no tecido nervoso. Não só isso, mas também uma elevada relação colina/creatina pode indicar a deposição de arginina no tecido nervoso.^{31,32}

No exame físico, os achados mais consistentes se relacionam ao envolvimento do neurônio motor superior (apresentação presente em até 80% dos casos). Ainda, a perda de habilidades motoras e a hiperreflexia podem ser notadas pelo neurologista, assim como a atetose e a ataxia, que são menos frequentes. Todos esses achados mostram a importância do exame físico e avaliação médica completa para o diagnóstico.²⁸

A história clínica de convulsões na hiperargininemia, em geral, resulta da hiperamonemia, sendo que a convulsão generalizada tônico-clônica se mostra como a mais prevalente.²⁸

Em relação aos exames anatomopatológicos, a avaliação histológica de biópsias retiradas do fígado de pacientes com hiperargininemia tendem a mostrar baixo grau de fibrose (hepatócitos com poucas alterações). Entretanto, estudos anatomopatológicos revelam que os portadores de hiperargininemia que desenvolvem hiperamonemia tendem a apresentar um grau mais elevado de fibrose hepática associada à atrofia do tecido nervoso.²⁸

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A doença apresenta os primeiros sintomas com o desenvolvimento da criança, no período infantil. Destaca-se que não é comum detectar hiperamonemia e encefalopatias nos neonatos portadores desse quadro clínico, pois os sintomas costumam aparecer dos dois aos quatro primeiros anos de vida. Dentre os sintomas e sinais clínicos, a progressiva

espasticidade, a regressão no desenvolvimento e a diminuição da aptidão mental são muito comuns.^{2,13}

Em geral, os pacientes que apresentam danos neurológicos demonstram déficit cognitivo, epilepsia e displesia espástica progressiva, porém, essa apresentação não é comum em neonatos e crianças menores de 4 anos de idade. Ainda, os neonatos podem apresentar irritabilidade e decaimento do estado de alerta com a introdução do leite bovino.^{9,28}

Em alguns indivíduos portadores da hiperargininemia, dos 3 meses aos 4 anos de vida pode ser notada a deterioração psicomotora, que é um sinal de hiperamonemia (com progressão e deterioração gradualmente mais acentuados).³³

Casos de hiperamonemia ainda mais aguda já foram relatados, inclusive, com evolução abrupta e de desfecho fatal: em um paciente neonato com concentrações plasmáticas elevadas de arginina e de glutamina no líquido, a hiperamonemia se acentuou, gerando edema cerebral e taquipneia com progressão do quadro até a morte.³⁴

Outra apresentação clínica é a presença de convulsões, que tendem a surgir nos pacientes de hiperargininemia com hiperamonemia. Alguns pesquisadores relataram casos de epilepsia parcial contínua relacionada à hiperargininemia. Nesses casos, ambos foram tratados eficientemente com anticonvulsivantes, mostrando que um diagnóstico eficaz e precoce evita a maior deterioração do tecido nervoso.³⁵

A espasticidade severa é uma alteração comum na hiperargininemia, podendo apresentar relação com anormalidades esqueléticas. Existem relatos de pacientes com essa condição e que receberam tratamento com ácido valproico, desenvolvendo hiperamonemia encefalopática.³⁶

Além disso, casos abruptos de hiperamonemia podem estar relacionados com hepatomegalia e danos hepáticos na apresentação clínica de uma possível cirrose.³⁷

DISFUNÇÕES NEUROLÓGICAS

A espasticidade é uma das disfunções mais relatadas com o desenvolvimento da criança portadora de hiperargininemia. De forma precoce, não é comum detectar hiperamonemia e encefalopatias nos neonatos portadores dessa doença, pois os sinais clínicos costumam aparecer por volta dos dois a quatro primeiros anos de vida. Dentre alterações neurológicas comuns junto à espasticidade, destacam-se: regressão no desenvolvimento e diminuição da aptidão mental.^{2,13}

Com hiperamonemia, dos 3 meses aos 4 anos também pode ser notada a deterioração psicomotora (com progressão e deterioração progressivamente mais acentuadas).³³

Em alguns estudos, relatou-se que os compostos guanidínicos causaram inibição considerável da bomba sódio-potássio-ATPase no córtex cerebral, associando-se a um efeito nocivo no tecido nervoso.³⁸

Ainda, compostos como a arginina, N-acetilarginina, homoarginina e ácido arginínico induzem à geração de radicais livres, diminuindo as defesas antioxidantes. Esses compostos alteram a atividade das enzimas catalase, superóxido dismutase e glutatona peroxidase, que são as principais defesas enzimáticas no encéfalo, contribuindo para a disfunção neurológica.^{39,40}

Uma elevação severa de compostos guanidínicos apresenta potencial neurotóxico, tendo em vista que testes *in vivo* e *in vitro* apontam para a possibilidade de inibição de algumas vias do neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA). Além disso, a indução de convulsões pode ocorrer também por diminuição da fluidez da membrana plasmática dos neurônios.³⁰

Estudos também sugerem que a administração de arginina diminui a atividade da acetilcolinesterase e da creatina quinase, prejudicando a cadeia respiratória e comprometendo a memória. Vários experimentos demonstram que a arginina reduz a hidrólise do ATP, do ADP, do AMP e a atividade da butirilcolinesterase no sangue. Algumas dessas alterações podem ser prevenidas pela administração de L-NAME, um inibidor da enzima óxido nítrico sintase, incitando que o óxido nítrico possa estar envolvido nesses efeitos.⁴¹⁻⁴⁶

As convulsões são disfunções comuns nos quadros de hiperargininemia com hiperamonemia, sendo a tônico-clônica generalizada e a epilepsia parcial contínua as principais formas evidenciadas dentro dessa doença metabólica (o tratamento com anticonvulsivantes se mostra eficiente na maioria dos casos). Sendo assim, é notável a importância de um diagnóstico precoce para evitar maior deterioração do paciente, já que a manifestação de crises epiléticas apresenta proximidade com a hiperamonemia (algumas vezes demonstrada em hiperargininemia) e aos danos no tecido nervoso.³⁵

Em casos mais avançados da doença também poderá ocorrer atrofia cerebelar e cerebral, além de leve infarto bilateral nas porções posteriores do núcleo putamen.³²

Associadas à espasticidade severa como uma disfunção neurológica comum nessa doença, as anormalidades esqueléticas também podem demonstrar piora do quadro. Nesse

contexto, relatou-se que alguns pacientes com essa condição e que receberam tratamento anticonvulsivante com ácido valproico desenvolveram hiperamonemia encefalopática.³⁶

TRATAMENTO

O tratamento consiste em uma dieta controlada (restringindo o excesso de arginina), acompanhamento médico frequente e administração de fármacos relacionados (benzoatos e fenilbutiratos). Nem todos os pacientes respondem bem ao tratamento, mas uma parcela relevante apresenta eficiente diminuição dos danos neurológicos e melhora do quadro clínico.²

Pacientes tratados e acompanhados desde o nascimento com dieta proteica controlada ou restrita e com suplementação dos aminoácidos essenciais, tendem a apresentar um quadro de hiperargininemia praticamente assintomático, em comparação aos pacientes que tiveram o diagnóstico com mais de 30 anos.⁴⁷

Existem poucos relatos de pacientes portadores de hiperargininemia que necessitaram de retirada de nitrogênio, por via intravenosa, após episódios de hiperamonemia. Sendo assim, essa parcela representa uma minoria dentre os indivíduos portadores.⁴⁸

Um tratamento alternativo para o distúrbio é a utilização de fármacos que aumentam a excreção renal de nitrogênio pelas formas de ácido hipúrico e/ou fenil-acetil-glutamina, por meio dos fármacos benzoato de sódio (250-375 mg/Kg/dia), L-carnitina (100 mg/Kg/dia) e até glicerol fenilbutirato. Já foi demonstrado que pacientes tratados com essa terapêutica desde o nascimento, mostraram-se assintomáticos por longos períodos.^{28,49}

Em um estudo pediátrico, demonstrou-se a potencial efetividade do benzoato de sódio administrado por sete meses a uma criança diagnosticada com hiperargininemia e que apresentava paraparesia espástica, ataxia e anormalidades eletroencefalográficas. Nesse caso, a criança apresentou melhora e estabilização do quadro em relação aos níveis de arginina e amônia, porém, com uma leve deterioração cognitiva.⁵⁰

Portanto, o tratamento disponível é uma opção benéfica para a estabilização do quadro e diminuição dos níveis de arginina e de amônia nos indivíduos portadores da doença. Mesmo não sendo efetivo para 100% desses pacientes, a busca pelo tratamento é a melhor alternativa disponível atualmente.

CONCLUSÃO

A hiperargininemia é um erro inato do ciclo da ureia causada pela deficiência na atividade da enzima hepática arginase 1, a qual é responsável pela conversão de arginina em ureia e ornitina. Essa doença é caracterizada bioquimicamente pelo acúmulo tecidual de arginina e de compostos guanidínicos.

Os pacientes hiperargininêmicos poderão apresentar um quadro progressivo de tetraplegia espástica, atraso de crescimento, convulsões, hiperatividade, hepatomegalia, dentre outros sinais da doença e suas consequências. O quadro neurológico instala-se, geralmente, de forma progressiva, frequentemente com espasticidade dos membros, ataxia, hiperreflexia, incoordenação motora, paresia, Babinsky bilateral, tremor e convulsões.

Entretanto, mesmo sendo rara, a hiperargininemia é tratável e a terapêutica consiste em reduzir os níveis de arginina plasmática. O tratamento aconselhado consiste numa dieta pobre em proteínas naturais (restrita em arginina), suplementada com medicação de benzoato de sódio (250-375 mg/Kg/dia) e L-carnitina (100 mg/Kg/dia), uma vez que a restrição proteica isolada não é suficiente para normalizar os níveis de arginina.

REFERÊNCIAS

1. Lehninger, A. L.; Nelson, K. Y. *Princípios de Bioquímica*. 4. ed. São Paulo: Sarvier, 2006.
2. Amayreh W, Meyer U and Anibh M Das. Treatment of arginase deficiency revisited: guanidinoacetate as a therapeutic target and biomarker for therapeutic monitoring. *Dev Med Child Neurol*. 2014 Oct;56(10):1021-4.
3. Brusilow SW, Maestri NE. 1996. Urea cycle disorders: Diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr* 43:127–170.
4. Carvalho DR, Brum JM, Speck-Martins CE, Ventura FD, Navarro MM, Coelho KE, Portugal D, Pratesi R. Clinical features and neurologic progression of hyperargininemia. *Pediatr Neurol*. 2012 Jun;46(6):369-74.
5. Batshaw ML, Roan Y, Jung AL, Rosenberg LA, Brusilow SW. 1980. Cerebral dysfunction in asymptomatic carriers of ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* 302: 482–485.
6. Naylor EW. 1981. Newborn screening of urea cycle disorders. *Pediatrics* 68:453– 457.
7. Naylor EW, Orfanos AP, Guthrie R. 1977. A simple screening test for arginase deficiency (hyperargininemia). *J Lab Clin Med* 89: 876–880.
8. Nagata N, Matsuda I, Oyanagi K. 1991. Estimated frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. *Am J Med Genet* 39:228–229.

9. Scaglia F, Lee B. 2006. Clinical, biochemical, and molecular spectrum of hyperargininemia due to arginase I deficiency. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 142C:113–120.
10. Terheggen HG, Schwenk A, Lowenthal A, van Sande M, Colombo JP. 1969. Argininemia with arginase deficiency. *Lancet* 2:748–749.
11. Qureshi IA, Letarte J, Ouellet R, Larochelle J, Lemieux B. 1983. A new French-Canadian family affected by hyperargininaemia. *J Inherit Metab Dis* 6:179–182.
12. Lemieux B, Auray-Blais C, Giguere R, Shapcott D, Scriver CR. 1988. Newborn urine screening experience with over one million infants in the Quebec network of genetic medicine. *J Inherit Metab Dis* 11:45–55.
13. Wu TF, Yang YL; Advances in clinical and molecular genetics studies on argininemia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2013 Nov;15(11):954-9.
14. Mohseni J, Boon Hock C, Abdul Razak C, Othman SN, Hayati F, Peitee WO, Haniffa M, Zilfalil BA, Mohd Rawi R, Ngu LH, Sasongko TH; Novel complex re-arrangement of ARG1 commonly shared by unrelated patients with hyperargininemia. *Gene*. 2014 Jan 1;533(1):240-5.
15. Wu TF, Liu YP, Li XY, Wang Q, Ding Y, Ma YY, Song JQ, Yang YL; Five novel mutations in ARG1 gene in Chinese patients of argininemia. *Pediatric Neurol*. 2013 Aug;49(2):119-23.
16. Hu C, Tai DS, Park H, Cantero G, Chan E, Yudkoff M, Cederbaum SD, Lipshutz GS; Minimal ureagenesis is necessary for survival in the murine model of hyperargininemia treated by AAV-based gene therapy. *Gene Ther*. 2015 Feb;22(2):111-5.
17. Carvalho DR, Brand GD, Brum JM, Takata RI, Speck-Martins CE, Pratesi R; Analysis of novel ARG1 mutations causing hyperargininemia and correlation with arginase I activity in erythrocytes. *Gene*. 2012 Nov 1;509(1):124-30.
18. Vockley JG, Jenkinson CP, Shukla H, Kern RM, Grody WW, Cederbaum SD. 1996. Cloning and characterization of the human type II arginase gene. *Genomics* 38:118–123.
19. Navarro LA, Wree A, Povero D, Berk MP, Eguchi A, Ghosh S, Papouchado BG, Erzurum SC, Feldstein AE. Arginase 2 deficiency results in spontaneous steatohepatitis: a novel link between innate immune activation and hepatic de novo lipogenesis. *J Hepatol*. 2015 Feb;62(2):412-20.
20. Iyer R, Jenkinson CP, Vockley JG, Kern RM, Grody WW, Cederbaum S. 1998. The human arginases and arginase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 21:86–100.
21. Lee EK, Hu C, Bhargava R, Ponnusamy R, Park H, Novicoff S, Rozengurt N, Marescau B, De Deyn P, Stout D, Schlichting L, Grody WW, Cederbaum SD, Lipshutz GS; AAV-based gene therapy prevents neuropathology and results in normal cognitive development in the hyperargininemic mouse. *Gene Ther*. 2013 Aug;20(8):785-96.

22. Romero PA, Stone E, Lamb C, Chantranupong L, Krause A, Miklos AE, Hughes RA, Fechtel B, Ellington AD, Arnold FH, Georgiou G. SCHEMA - designed variants of human Arginase I and II reveal sequence elements important to stability and catalysis. *ACS Synth Biol.* 2012 Jun 15;1(6):221-8.
23. Landsverk ML, Wang J, Schmitt ES, Pursley AN, Wong LJ. 2011. Utilization of targeted array comparative genomic hybridization, MitoMet, in prenatal diagnosis of metabolic disorders. *Mol Genet Metab.* 2011 Jun;103(2):148-52.
24. Snyderman, S.E., Sansaricq, C., Chen, W.J., Norton, P.M., Phansalkar, S.V. (1977). Argininemia. *J. Pediatr.* 90: 563-568.
25. Fidalgo A, Eusebio F, Tasso T, Pedroso H, De Almeida IT, Cabral A. Hiperargininemia. A Propósito de 3 Casos Clínicos. *Acta Pediatr. Port.*, 1997;3(28):231-5.
26. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem. J.* (2001) 357:593–615.
27. Lipton S.A., Choy Y.B., Pan Z.H. et al. A redox-based mechanism for the neuroprotective effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature* (1993) 364 626–632.
28. De Deyn PP, Marescau B, Qureshi I.A. 1997. Hyperargininemia: A treatable inborn error of metabolism? In: De Deyn PP, Marescau B, Qureshi IA, Mori A, editors. *Guanidino Compounds in Biology and Medicine, Volume 2.* London, England: John Libbey & Company Ltd. p 53–69.
29. B. Marescau, P.P. de Deyn, A. Lowenthal et al., Guanidino compound analysis as a complementary diagnostic parameter for hyperargininemia: follow-up of guanidino compound levels during therapy, *Pediatr. Res.* 27 _1990. 297–303.
30. Hiramatsu M, Ohba S, Edamatsu R, Kadowari D, Mori A. 1992. Effect of guanidino compounds on membrane fluidity of rat synaptosomes. In: de Deyn BM PP, Stalon V, Qureshi IA, editors. *Guanidino Compounds in Biology and Medicine, Volume 1.* Guilford, UK: John Libbey & Co. p 387– 393.
31. Carvalho DR, Farage L, Martins BJ, Brum JM, Speck-Martins CE, Pratesi R. Brain MRI and magnetic resonance spectroscopy findings in patients with hyperargininemia. *J Neuroimaging.* 2014 Mar-Apr;24(2):155-60.
32. Güngör S, Akinci A, Firat AK, Tabel Y, Alkan A. Neuroimaging findings in hyperargininemia. *J Neuroimaging.* 2008 Oct;18(4):457-62.
33. Crombez EA, Cederbaum SD. 2005. Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. *Mol Genet Metab* 84:243–251.
34. Picker JD, Puga AC, Levy HL, Marsden D, Shih VE, Degirolami U, Ligon KL, Cederbaum SD, Kern RM, Cox GF. 2003. Arginase deficiency with lethal neonatal expression: Evidence for the glutamine hypothesis of cerebral edema. *J Pediatr* 142:349–352.

35. Grioni D, Furlan F, Canonico F, Parini R. Epilepsia partialis continua and generalized nonconvulsive status epilepticus during the course of argininemia: a report on two cases. *Neuropediatrics*. 2014 Apr;45(2):123-8.
36. Christmann D, Hirsch E, Mutschler V, Collard M, Marescaux C, Colombo JP. 1990. Late diagnosis of congenital argininemia during administration of sodium valproate. *Rev Neurol (Paris)* 146:764–766.
37. Braga AC, Vilarinho L, Ferreira E, Rocha H. 1997. Hyperargininemia presenting as persistent neonatal jaundice and hepatic cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 24: 218–221.
38. Silva CG, Parolo E, Streck EL, Wajner M, Wannmacher CM, Wyse AT. 1999. In vitro inhibition of Na⁺,K^(p)-ATPase activity from rat cerebral cortex by guanidino compounds accumulating in hyperargininemia. *Brain Res* 838:78–84.
39. Wyse AT, Bavaresco CS, Hagen ME, Delwing D, Wannmacher CM, Severo Dutra-Filho C, Wajner M. 2001. In vitro stimulation of oxidative stress in cerebral cortex of rats by the guanidino compounds accumulating in hyperargininemia. *Brain Res* 923:50–57.
40. De Deyn PP, Marescau B, Macdonald RL. 1991. Guanidino compounds that are increased in hyperargininemia inhibit GABA and glycine responses on mouse neurons in cell culture. *Epilepsy Res* 8:134–141.
41. Wyse A.T.S., Stefanello F.M., Chiarani F., Delwing D., Wannmacher C.M.D., Wajner M. Arginine administration decreases cerebral cortex acetylcholinesterase and serum butyrylcholinesterase probably by oxidative stress induction. *Neurochem. Res.* (2004) 29 385–389.
42. Delwing D., Gonçalves M.C.F., Sarkis J.J.F., Wyse A.T.S. LNAME administration prevents the inhibition of nucleotide hydrolysis by rat blood serum subjected to hyperargininemia. *Amino Acids* (2005) 29 267–272.
43. Delwing D., Corne´lio A.R., Wajner M., Wannmacher C.M.D., Wyse A.T.S. Arginine administration reduces creatine kinase activity in rat cerebellum. *Metab. Brain Dis.* (2007) 22 13–23.
44. Delwing D., Tagliari B., Streck E.L., Wannmacher C.M.D., Wajner M., Wyse A.T.S. Reduction of energy metabolism in rat hippocampus by arginine administration. *Brain Res.* (2003) 983 58–63.
45. Delwing D., Tagliari B., Chiarani F., Wannmacher C.M.D., Wajner M., Wyse A.T.S. a-tocopherol and ascorbic acid administration prevents the impairment of brain energy metabolism of hyperargininemic rats. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2006; 26:177–189.
46. Reis E.A., Oliveira L.S., Lamers M.L., Netto C.A., Wyse A.T.S. Arginine administration inhibits hippocampal Na⁺,K⁺-ATPase activity and impairs retention of an inhibitory avoidance task in rats. *Brain Res.* 2002;951:151–157.

47. Cederbaum SD, Yu H, Grody WW, Kern RM, Yoo P, Iyer RK. 2004. Arginases I and II: Do their functions overlap? *Mol Genet Metab* 81:S38–S44.
48. Zhang Y, Landau YE, Miller DT, Marsden D, Berry GT, Kellogg MD. Recurrent unexplained hyperammonemia in an adolescent with arginase deficiency. *Clin Biochem*. 2012 Dec;45(18):1583-6.
49. Batshaw ML, MacArthur RB, Tuchman M. 2001. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: Twenty years later. *J Pediatr* 138:S46–S54; discussion S54–S55.
50. Baranello G, Alfei E, Martinelli D, Rizzetto M, Cazzaniga F, Dionisi-Vici C, Gellera C, Castellotti B. 2014. Hyperargininemia: 7-month follow-up under sodium benzoate therapy in an Italian child presenting progressive spastic paraparesis, cognitive decline, and novel mutation in ARG1 gene. *Pediatr Neurol*. Sep;51(3):430-3.