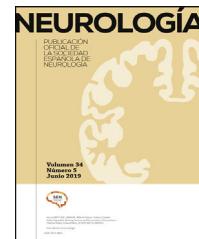




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



CARTA AL EDITOR

Déficit de arginasa-1 de inicio en la edad adulta que simula una paraparesia espástica hereditaria

Adult-onset arginase-1 deficiency mimicking hereditary spastic paraparesis

Sr. Editor,

El déficit de arginasa 1 (ARG1-D) o argininemia es el trastorno del ciclo de la urea menos frecuente, con una incidencia de 1/950.000 nacimientos. Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen *ARG1*, que provoca la elevación de arginina en sangre y cursa con un deterioro neurológico progresivo caracterizado por paraparesia espástica, deterioro cognitivo y crisis epilépticas, con inicio en la infancia, habitualmente entre los 1 y 3 años de edad¹⁻³, aunque se han descrito algunos casos con inicio más tardío, hasta la adolescencia⁴⁻⁶. Presentamos un caso de ARG1-D excepcional por su inicio clínico en la cuarta década de la vida.

Se trata de una mujer caucásica de 35 años, nacida en España, casada, sin antecedentes de interés, que consultó en 2009 por un trastorno de la marcha progresivo de 2 años de evolución. No refería antecedentes familiares de enfermedades neurológicas, sus padres no eran consanguíneos y tenía un hermano sano. El desarrollo psicomotor en la infancia y juventud fue normal y no había presentado ningún síntoma neurológico hasta los 33 años. Comenzó entonces con rigidez y torpeza progresiva en miembros inferiores que le impedían caminar normalmente. No presentaba síntomas motores en miembros superiores, tampoco síntomas cognitivos, sensitivos ni esfinterianos. En la exploración destacaba la espasticidad simétrica de miembros inferiores, con hiperreflexia y signo de Babinski bilateral. La exploración era normal en miembros superiores y no había alteraciones sensitivas ni ataxia.

El estudio analítico en sangre y líquido cefalorraquídeo fue normal. La resonancia magnética (RM) craneal y medular mostró atrofia cortical cerebral, cerebelosa y del cuerpo calloso, sin lesiones en la sustancia blanca (fig. 1). El electromiograma fue normal. El estudio genético no identificó ninguna mutación asociada a paraparesia espástica hereditaria (PEH).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2025.501943>

0213-4853/© 2025 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

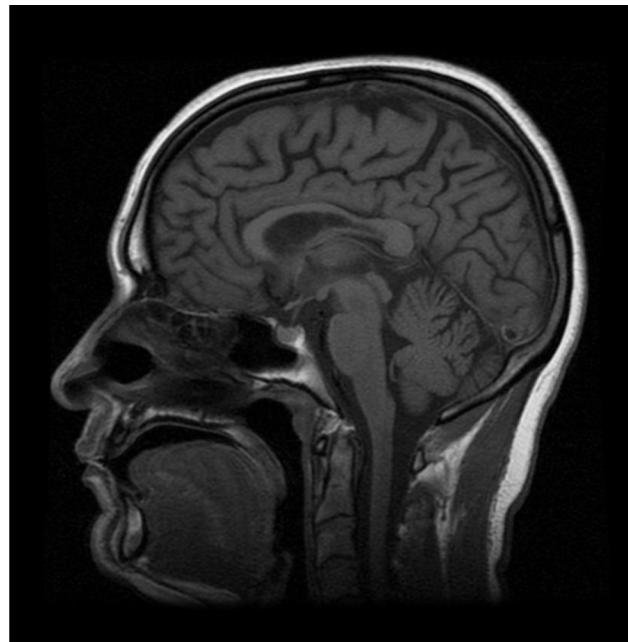


Figura 1 Resonancia magnética ponderada en T1, corte sagital en línea media que muestra atrofia cortical cerebral, cerebelosa y del cuerpo calloso.

El trastorno de la marcha siguió progresando en los años siguientes y en la actualidad precisa apoyo bilateral, con espasticidad muy acusada y escasa respuesta a tratamiento con baclofeno y toxina botulínica. A los 37 años dio a luz una niña por cesárea, sin complicaciones y sin modificación del curso de su enfermedad. Con 48 años comenzó con urgencia miccional.

En 2022 se realizó un nuevo estudio genético, mediante un panel ampliado de NGS de genes relacionados con PEH, incluyendo el gen *ARG1*, en el que se identificó la presencia en homocigosis de la variante patogénica NM_000045.4:c.404C>Tp.(Thr135Ile). Se determinaron los niveles de arginina en sangre, con un valor de 719 µMol/l (rango normal: 15-140) y una actividad de arginasa en eritrocitos de 49 µMol urea/h × g Hb (3.741-7.805), lo que confirmó el diagnóstico de argininemia. El amonio en plasma era de 20 µMol/l (11-51). Una nueva RM craneal no mostró cambios respecto al estudio inicial de 2009. El electroencefalograma fue normal. La evaluación neuropsicológica

F. Castellanos-Pinedo, J.M. Morán-López, S. Moreno-Pulido et al.

fue compatible con un leve déficit frontosubcortical caracterizado por bradipsiquia, déficit en atención sostenida y disfunción ejecutiva, si bien la paciente no refería síntomas cognitivos subjetivos.

Tras el diagnóstico, se inició dieta de restricción proteica (cantidad de proteína estimada en 30 g), con suplementación de aminoácidos esenciales libres de arginina (0,3 g/kg de peso), con benzoato de sodio asociado (16 g) para favorecer la eliminación renal de nitrógeno vía ácido hipúrico^{7,8}, con lo que se consiguió reducir los niveles de arginina hasta 444 μMol/l. Dos años después la paciente refiere mejoría subjetiva en el trastorno de la marcha y estabilidad en el control de esfínteres. En la exploración no se aprecian cambios, salvo un ligero aumento de la velocidad de la marcha en la prueba de los 25 pies en el primer año de tratamiento, con posterior estabilización. En marzo de 2025 se inició tratamiento enzimático con pegzilarginasa.

La paraparesia espástica es el síntoma inicial más frecuente en el ARG1-D^{4-6,9}. Las crisis hiperamoniémicas son menos frecuentes y, en general, más leves que en otros trastornos del ciclo de la urea y las manifestaciones extraneurológicas son excepcionales¹⁰. La RM cerebral puede mostrar atrofia cerebral y cerebelosa, atrofia del cuerpo calloso y lesiones de sustancia blanca cerebral inespecíficas^{4,11,12}. En los casos con un inicio más tardío, la paraparesia espástica es el síntoma dominante y el cuadro puede ser clínica y radiológicamente indistinguible de una PEH pura/no complicada^{4,5}. Por tanto, el ARG1-D debería incluirse en el diagnóstico diferencial de esa entidad en pacientes jóvenes y adultos. La determinación de aminoácidos en sangre es una prueba accesible que permite un rápido diagnóstico, que debe confirmarse con el estudio genético. Esto es aún más importante al ser una enfermedad tratable, especialmente desde la aprobación del uso de la pegzilarginasa, una enzima recombinante humana que ha demostrado una mejoría clínica y analítica en el 79% de los pacientes¹³, que debe combinarse con el tratamiento dietético y las otras medidas farmacológicas descritas anteriormente¹⁴.

Financiación

Sin fuentes de financiación.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- Bin Sawad A, Pothukuchi A, Badeaux M, Hodson V, Bubb G, Lindsley K, et al. Natural history of arginase 1 deficiency and the unmet needs of patients: A systematic review of case reports. *JIMD Rep.* 2022 Mar 25;63:330–40, <http://dx.doi.org/10.1002/jmd2.12283>.
- Diez-Fernandez C, Rüfenacht V, Gemperle C, Fingerhut R, Häberle J. Mutations and common variants in the human arginase 1 (ARG1) gene: Impact on patients, diagnostics, and protein structure considerations. *Hum Mutat.* 2018;39:1029–50, <http://dx.doi.org/10.1002/humu.23545>.
- Catsburg C, Anderson S, Upadhyaya N, Bechter M. Arginase 1 deficiency: Using genetic databases as a tool to establish global prevalence. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Mar 2;17:94, <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-022-02226-8>. PMID: 35236361; PMCID: PMC8889696.
- McNutt MC, Foreman N, Gotway G. Arginase 1 deficiency in patients initially diagnosed with hereditary spastic paraparesia. *Mov Disord Clin Pract.* 2022 Nov 22;10:109–14, <http://dx.doi.org/10.1002/mdc3.13612>.
- Cowley DM, Bowling FG, McGill JJ, van Dongen J, Morris D. Adult-onset arginase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 1998;21:677–8, <http://dx.doi.org/10.1023/a:1005492819527>.
- Chandra SR, Christopher R, Ramanujam CN, Harikrishna GV. Hyperargininemia experiences over last 7 years from a tertiary care center. *J Pediatr Neurosci.* 2019;14:2–6, http://dx.doi.org/10.4103/jpn.JPN_1_19.
- Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 May 29;7:32, <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-7-32>.
- Qureshi IA, Letarte J, Ouellet R, Batshaw ML, Brusilow S. Treatment of hyperargininemia with sodium benzoate and arginine-restricted diet. *J Pediatr.* 1984 Mar;104:473–6, [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(84\)81120-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(84)81120-8).
- Carvalho DR, Brum JM, Speck-Martins CE, Ventura FD, Navarro MM, Coelho KE, et al. Clinical features and neurologic progression of hyperargininemia. *Pediatr Neurol.* 2012;46:369–74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.03.016>.
- Sin YY, Baron G, Schulze A, Funk CD. Arginase-1 deficiency. *J Mol Med (Berl).* 2015;93:1287–96, <http://dx.doi.org/10.1007/s00109-015-1354-3>.
- 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;24:155–60, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-6569.2012.00739.x>.
- Freua F, Almeida ME, Nóbrega PR, Paiva AR, Della-Ripa B, Cunha P, et al. Arginase 1 deficiency presenting as complicated hereditary spastic paraparesia. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2022 Sep 30;8:a006232, <http://dx.doi.org/10.1101/mcs.a006232>.
- Diaz GA, Schulze A, McNutt MC, Leão-Teles E, Merritt JL 2nd, Enns GM, et al. Clinical effect and safety profile of pegzilarginase in patients with arginase 1 deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44:847–56, <http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12343>.
- Diaz GA, Bechter M, Cederbaum SD. The role and control of arginine levels in arginase 1 deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46:3–14, <http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12564>.

F. Castellanos-Pinedo ^{a,*}, J.M. Morán-López ^b, S. Moreno-Pulido ^a, B. Rodríguez-Fúnez ^c e I. Royo Boronat ^d

^a Servicio de Neurología, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, España

^b Servicio de Endocrinología, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, España

^c Servicio de Neuropsicología, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, España

^d Servicio de Diagnóstico, Reference Laboratory, S.A. , L'Hospitalet de Llobregat, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fer.castellanosp@gmail.com (F. Castellanos-Pinedo).