

## Hiperargininémia. A Propósito de 3 Casos Clínicos

AMÉLIA FIDALGO, FILOMENA EUSÉBIO, TERESA TASSO, HELENA PEDROSO,  
I. TAVARES DE ALMEIDA \*, AGUINALDO CABRAL

*Unidade de Doenças Metabólicas – Serviço de Pediatria do H. S. M.  
\* Centro de Metabolismos e Genética da Universidade de Lisboa – F. F. L.*

### Resumo

São apresentados 3 casos de hiperargininémia, dois do sexo feminino e um do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 5 e os 13 anos. O diagnóstico foi efectuado aos 17, 27 meses e 6 anos de idade, respectivamente, no decurso de um quadro de diplegia espástica progressiva com atraso psicomotor, em dois casos e na ausência de alterações neurológicas no terceiro. Todos eles apresentavam um nível elevado de arginina no plasma, líquido (LCR), urina e acidúria orótica; apenas dois apresentavam hiperamoniémia ligeira. O electroencefalograma (EEG) foi patológico em dois casos revelando a tomografia axial computadorizada (TAC) crânio-encefálica a presença de atrofia cortical cerebral e cerebelosa num deles. A actividade da arginase eritrocitária foi praticamente nula em todos os casos.

O tratamento dietético e medicamentoso trouxe evidentes benefícios clínico-laboratoriais, nomeadamente uma melhoria da motricidade, linguagem e comportamento em dois doentes com manutenção, no terceiro, de um normal desenvolvimento psicomotor, bem como uma normalização, em todos eles, da amoniémia, transaminases e acidúria orótica e uma redução franca da argininémia, sem se alcançarem, no entanto, níveis normais.

Alerta-se para a pretensa «benignidade» da doença, sendo possível a ocorrência de episódios agudos de hiperamoniémia, encefalopatia e coma, potencialmente fatais. A doença é subdiagnosticada.

**Palavras-chave:** Hiperargininémia. Deficiência de arginase. Doenças do Ciclo da Ureia. Diplegia espástica. Tratamento dietético. Benzoato de sódio.

### Summary

The authors report 3 cases of hyperargininemia, two girls and one boy, aged between 5 and 13. The diagnosis was made at the ages of 17, 27 months and 6 years respectively; clinical expression was progressive spastic diplegia and mental and motor retardation in two cases and no neurologic involvement in the other one. On admission all had an increase in plasma, CSF, urinary arginine levels and urinary orotic acid; blood ammonia nitrogen level was high in two of them. The EEG was abnormal in two cases and CT scan revealed cortical and cerebellar atrophy in one of them. Erythrocyte arginase activity was almost absent.

The nutritional and medical approach resulted in a significant improvement in mental capacity and motor functions (in two cases) with normalisation of plasma ammonia nitrogen, transaminases, orotic aciduria and substantial reduction of arginine plasma levels.

We would like to underline the fact that this condition is often underdiagnosed with potentially fatal acute episodes of hyperammonemia, encephalopathy and coma.

**Key-words:** Hyperargininemia. Arginase deficiency. Urea Cycle disorders. Spastic diplegia. Dietary treatment. Sodium benzoate.

### Introdução

A hiperargininémia (McKusick: 207800) é uma doença rara, de transmissão autossómica recessiva, que resulta da deficiência de arginase hepática (isoenzima A<sub>1</sub>), enzima que cataliza a conversão (hidrólise) da arginina em ornitina e ureia, última etapa do Ciclo da Ureia<sup>(1-3)</sup>.

Trata-se de uma doença com uma apresentação clínica distinta das outras patologias do mesmo grupo. Apresenta-se preferencialmente como um quadro de diplegia espástica, muitas vezes rotulada de paralisia cerebral<sup>(4, 5)</sup>, sendo rara a severa hiperamoniémia que se observa nas outras doenças do Ciclo da Ureia<sup>(2-4, 6)</sup>. As alterações neurológicas são lentamente progressivas podendo surgir convulsões, ataxia, distonia e atraso mental<sup>(2, 4, 6, 7)</sup>. A encefalopatia aguda é uma forma de apresentação pouco comum, assim como os quadros convulsivos resistentes aos anticonvulsivantes<sup>(6, 8-10)</sup>.

Entregue para publicação em 27/09/96.

Aceite para publicação em 24/02/97.

A quantificação da actividade enzimática pode ser efectuada nos eritrócitos, leucócitos ou no fígado de doentes e portadores (2, 3, 9).

É uma das doenças mais raras do Ciclo da Ureia (3, 8) parecendo contudo ser subdiagnosticada (3, 4), daí a importância de se divulgar a experiência da Unidade de Doenças Metabólicas do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria, no diagnóstico e tratamento destas situações.

### Casos Clínicos

#### Caso 1

J.C.F.O., criança do sexo feminino, com 5 anos e 2 meses de idade, adoptada, filha de pai incógnito e de mãe com deficiência mental ligeira. Nos antecedentes familiares há ainda referência a uma avó materna com epilepsia. Nasceu de parto eutócico após gestação de termo, sem intercorrências, com um peso de 3650 gr.

No primeiro ano de vida há registo de frequentes episódios de vômitos vindo, aliás, a ser internada aos 27 meses, no Hospital de D. Estefânia, por vômitos incoercíveis e desidratação. Apresentava, nessa altura, um peso e um perímetro cefálico no percentil 25 e 5, respectivamente e uma altura abaixo do percentil 5 para a idade. Tinha um fígado palpável 3 cm abaixo do rebordo costal direito e o exame neurológico era normal.

A avaliação laboratorial revelou a presença de transaminases e fosfatase alcalina elevadas (GOT-137 U/L; GPT-211 U/L; FA-959 U/L), hiperamoniemia ligeira (95 µg/dl; valor normal: 10-80), hiperargininemia (554 µM; valor normal: 21,8-87,8), aminoacidúria generalizada e excreção aumentada de ácido orótico na urina (2.10; valor normal: 0,23 ± 0,06). A ecografia abdominal não revelou alterações significativas; o EEG mostrou anomalias mínimas dispersas, tipo surtos lentos difusos durante o sono. A actividade da arginase eritrocitária (R. Berger-Utrecht) foi indetectável (controle normal: 2300 µmol/h/gr Hb).

A criança foi enviada à nossa Unidade de Doenças Metabólicas para tratamento dietético. Iniciou dieta com restrição proteica contendo 0,7 gr/kg/d de proteínas naturais e 0,4 gr/kg/d de equivalente proteico, fornecido por mistura de aminoácidos isenta de arginina (UCD<sub>2</sub>), a que se juntou benzoato de sódio (250-375 mg/kg/d) e L-carnitina (50-100 mg/kg/d). Com esta terapêutica obteve-se a normalização dos níveis plasmáticos da amónia, transaminases e ácido orótico urinário, bem como uma redução dos valores da argininemia, sem contudo se alcançarem valores normais. Última determinação da argininemia: 207,6 µM (2,5 vezes o limite superior do normal).

Clinicamente a criança não voltou a referir episódios agudos de vômitos; o exame neurológico e o desenvolvimento psicomotor continuam normais. Apresenta um peso e um perímetro cefálico acima do percentil 25 e 5, respectivamente e altura no percentil 5. O Índice Nutricional é de 101 (normal: 91-110).

#### Caso 2

A.D.C.P.J. criança do sexo masculino com 13 anos de idade, terceiro filho de pais consanguíneos. Na história familiar há referência a quatro tios paternos falecidos de causa desconhecida e a uma tia paterna com atraso mental. A gestação, de termo, foi vigiada com ameaça de aborto no primeiro trimestre; o parto distócico (forceps) e o peso ao nascer de 3500gr. Não se registaram intercorrências durante o primeiro ano de vida, tendo um desenvolvimento psicomotor considerado adequado. Manifestou, contudo, rejeição e intolerância à carne, peixe, leite e iogurte.

Aos 14 meses a mãe notou uma certa hipertonia dos membros inferiores, referida como uma limitação na abdução das coxas, o que dificultava a colocação das fraldas. Aos 18 meses andava em «bicos dos pés» e, por agravamento da marcha e do equilíbrio, hiperactividade e atraso da linguagem foi enviado ao médico assistente. A TAC crânio-encefálica e o electromiograma não revelaram alterações, tendo sido posto o diagnóstico de paralisia cerebral. Contudo, progressivamente desenvolveu um quadro de paraparésia espástica e deterioração psicomotora.

Aos 4 anos foi submetido a secção bilateral dos tendões de Aquiles, com alguma melhoria funcional.

Aos 6 anos é internado no H. Egas Moniz (S. de Neurologia) para esclarecimento da sua situação neurológica, atraso mental e estatural. Apresentava Babinsky bilateral, discreto tremor intencional das mãos e ataxia dos membros inferiores; os fundos oculares eram normais. Laboratorialmente apresentava GOT, GPT e fosfatase alcalina de 112, 183 e 290 U/L, respectivamente, amoniemia normal (47,4 µg/dl), ácido orótico e uracilo aumentados na urina. A cromatografia dos aminoácidos revelou uma arginina elevada no plasma (502 µM), líquor (91,8 µM; valor normal: 6,4) e urina (método qualitativo). O EEG mostrou actividade lenta anterior de predomínio direito, acentuando-se no sono e foco de pontas temporal direito, por vezes com generalização. A TAC crânio-encefálica, repetida nesta idade, revelou discreta atrofia cerebelosa e cerebral, de predomínio cortical. O doseamento do lactato e piruvato no plasma e LCR e a actividade da arylsulfatase A, galactocerebrosidase e hexosaminidase foram normais. A actividade da arginase eritrocitária foi nula (R. Berger-Utrecht).

O doente foi enviado à nossa Unidade de Doenças Metabólicas para tratamento dietético iniciando dieta hipoproteica com 0,8 gr/Kg/d de proteínas naturais a que se juntou, após os 9 anos, um aporte de 0,5-0,7 gr/Kg/d de proteínas sintéticas sob a forma de mistura de aminoácidos sem arginina (UCD<sub>2</sub>). Além da dieta iniciou benzoato de sódio (250-375 mg/Kg/d) e L-carnitina (100 mg/Kg/d), com redução significativa dos valores da arginina plasmática até 102 µM e normalização da função hepática.

Aos 7 anos iniciou quadro convulsivo, controlado com carbamazepina.

Apesar de o tratamento dietético não ser sempre cumprido com rigor observou-se uma melhoria nítida na área da motricidade (recomeçou a andar, embora com marcha atáxica), na área da linguagem e do comportamento. Mantém baixa estatura (inferior ao percentil 5). Aos 11 anos e 8 meses tinha um Quociente Geral (QG) de 43%, com idade mental correspondente a 5 anos. Índice Nutricional actual de 79,12 (malnutrição crónica moderada).

### Caso 3

L.F.G., criança do sexo feminino, 5 anos e 5 meses de idade, terceiro filho de pais jovens não consanguíneos. A gestação, de termo, foi vigiada, o parto distócico (cesariana) por incompatibilidade feto-pélvica e o peso ao nascer de 3950 gr. Sem intercorrências no período neonatal.

Após os 5 meses de idade manifestou recusa alimentar selectiva para alimentos ricos em proteínas. Após os 6 meses de vida foi notado um certo grau de hipertonia dos membros inferiores e, pouco a pouco, atraso do desenvolvimento psicomotor (primeiras palavras aos 13-14 meses e aos 22 meses ainda não andava).

Aos 17 meses, no contexto da investigação da sua situação clínica, verificou-se ter uma arginina muito elevada no plasma (1475 µM).

Aos 22 meses de idade é enviada à nossa Unidade para confirmação diagnóstica e tratamento dietético. Apresentava peso e perímetro cefálico acima do percentil 50 e altura acima do percentil 10. Era uma criança irritável, com estrabismo e atraso psicomotor moderado (Idade Mental correspondendo a 18, 14 meses, com dissociação negativa na área da motricidade grosseira). Apresentava diplegia espástica, ROT muito vivos, sobretudo nos membros inferiores e Babinsky bilateral. Laboratorialmente apresentava: GOT-120 U/L; GPT-211 U/L; YGT-10; FA-442 e hiperamoniémia (101 µg/dl). A cromatografia dos aminoácidos confirmou a existência de um nível elevado de arginina no plasma (451,77 µM), líquor (101 µM) e urina (método qualitativo). Acidúria orótica

significativa (1,74). A actividade da arginase eritrocitária foi indetectável (R. Berger-Utrecht). O EEG mostrou actividade paroxística abundante à esquerda e alterações difusas da electrogénese, sem história clínica de convulsões.

Foi instituída uma dieta com baixo aporte proteico contendo 0,9 gr/Kg/d de proteínas naturais e 0,9 gr/Kg/d de equivalente proteico, fornecido por mistura de aminoácidos isenta de arginina (UCD<sub>2</sub>), a que se juntou a administração de benzoato de sódio (250 mg/Kg/d) e L-carnitina (100 mg/kg/d). O aporte proteico foi variando de acordo com os valores da argininémia, estando actualmente com 0,7 gr/Kg/d de proteínas naturais e 0,3 gr/Kg/d de equivalente proteico fornecido pelo UCD<sub>2</sub>. Com esta terapêutica observou-se a normalização das transaminases e da amoniémia bem como uma redução franca da acidúria orótica e da argininémia, nunca chegando, esta última, a valores normais. Última determinação da argininémia: 333,5 µM (aproximadamente 4 vezes o limite superior do normal).

Aos 5 anos, após intercorrência febril, fez crise de hipera-moniémia com extrema prostração que reverteu com soros e.v., tratamento dietético apropriado e benzoato de sódio.

Com a idade actual apresenta altura acima do percentil 25 mantendo peso e perímetro cefálico acima do percentil 50 para a idade. O Índice Nutricional é de 101,8. A diplegia espástica mantém-se mas a marcha é muito menos atáxica. A avaliação do desenvolvimento aos 51,74 meses mostrou um QG de 73,71%, com progressos em todas as áreas, nomeadamente na motora.

### Discussão

Das cinco doenças hereditárias do Ciclo da Ureia, actualmente bem caracterizadas, a deficiência de arginase (hiperargininémia) distingue-se das demais pela diferente forma de apresentação, idade de início dos sintomas, gravidade, evolução e esperança de vida (2, 7, 9).

É a mais rara das doenças do Ciclo da Ureia (2, 3, 8) sendo também considerada a mais «benigna», devido à ausência típica da hiperamoniémia grave no período neonatal, podendo ser compatível com uma longa sobrevivência (2-4).

Existe grande variabilidade fenotípica (2, 8), contudo o mais comum é que, após um período livre de sintomas significativos, que pode ir de meses a alguns anos (6, 7), se instale um quadro progressivo de tetraplegia espástica (mais grave a nível dos membros inferiores), regressão do desenvolvimento, atraso de crescimento, convulsões, hiperactividade (4, 6-10), por vezes microcefalia (7, 11), hepatomegalia (4, 6, 8-12), estrabismo (7, 13) e autismo (7). A

referência a vômitos frequentes e anorexia selectiva para alimentos ricos em proteínas é corrente <sup>(2, 4, 6, 10, 12, 14)</sup>.

Nos doentes apresentados o período neonatal decorreu sem incidentes em todos eles; as manifestações de intolerância proteica foram constantes sendo, aliás, o sintoma fundamental no caso 1, durante os primeiros dois anos de vida. A diplegia e a regressão psicomotora manifestaram-se após os 14 meses, no caso 2 e no decurso do primeiro ano de vida, no caso 3. A perda de aquisições foi dramática no caso 2 (diagnóstico aos 6 anos) com perda absoluta da locomoção e da linguagem. Verificou-se a presença de atraso de crescimento nos casos 1 e 2, hepatomegalia no caso 1, hiperactividade nos casos 2 e 3 e estrabismo neste último.

O quadro neurológico instala-se, geralmente, de forma progressiva, com espasticidade dos membros (sobretudo dos membros inferiores), ataxia, hiperreflexia, incoordenação motora, diminuição da força muscular (particularmente proximal), Babinsky bilateral, tremor e convulsões <sup>(3, 4, 6-10, 13)</sup>. As convulsões podem constituir a forma de apresentação da doença <sup>(8, 15)</sup> ou surgir já depois de instituída a terapêutica <sup>(13, 14)</sup>. O quadro neurológico é frequentemente rotulado de paralisia cerebral <sup>(4, 5)</sup>. Os mecanismos responsáveis pelo compromisso neurológico não estão ainda completamente esclarecidos, no entanto pensa-se que a arginina e os seus metabolitos guanidínicos constituam possíveis neurotoxinas, especialmente porque muitos compostos guanidínicos são epileptogénicos <sup>(2, 10, 16, 17)</sup>.

Com excepção do caso 1, que não apresentou alterações neurológicas, o exame neurológico dos casos 2 e 3 foi altamente sugestivo. O caso 2 foi tratado como paralisia cerebral desde os 18 meses de idade, tendo iniciado quadro convulsivo aos 7 anos, depois de instituída a terapêutica.

Em termos neurofisiológicos e neuroradiológicos é frequente o EEG ser patológico, com descargas múltiplas, actividade lenta e irregular, por vezes sem história clínica de convulsões; a TAC e a Ressonância Magnética Nuclear crânio-encefálicas poderão evidenciar a presença de atrofia cortical cerebral e cerebelosa e focos de mielinização anormal <sup>(6-8, 10, 13, 18)</sup>.

Os casos 2 e 3 apresentavam um EEG anormal mostrando a TAC, no caso 2, a presença de atrofia cerebelosa e cerebral, de predomínio cortical.

Em termos diagnósticos os dados laboratoriais mais importantes são a presença de níveis elevados de arginina no plasma, LCR e urina <sup>(2, 4, 6-8, 19)</sup>, amoniémia normal ou moderadamente elevada <sup>(2, 4, 6-9, 13, 19)</sup>, alterações inespecíficas da função hepática <sup>(4, 6, 8-10)</sup>, acidúria orótica (por vezes) <sup>(2, 8, 9)</sup>, aminoacidúria <sup>(2, 8)</sup>, uracilo e glutamina aumentados no plasma e urina <sup>(7, 8)</sup>. O diagnóstico definitivo assenta na determinação da actividade da arginase no

fígado ou nos eritrócitos dos doentes, actividade que é praticamente indetectável <sup>(2, 4, 6-9)</sup>, à custa da profunda deficiência da isoenzima A<sub>1</sub> <sup>(2, 3)</sup>.

Nos nossos doentes a avaliação laboratorial revelou, em todos eles, a presença de níveis elevados de arginina nos líquidos orgânicos, amónia plasmática moderadamente aumentada (apenas nos casos 1 e 3), acidúria orótica e actividade da arginase eritrocitária indetectável.

A hiperargininémia é uma doença rara mas tratável <sup>(10)</sup>. O objectivo da terapêutica consiste em reduzir, tanto quanto possível, os níveis de arginina plasmática mantendo a amónia plasmática dentro da normalidade <sup>(2, 16)</sup>. O tratamento aconselhado consiste numa dieta pobre em proteínas naturais, restrita em arginina, suplementada com uma mistura de aminoácidos, isenta de arginina e na medicação com benzoato de sódio (250-375 mg/Kg/dia) e L-carnitina (100 mg/Kg/dia) <sup>(2, 5)</sup>. A restrição proteica isolada não é suficiente para baixar ou normalizar os níveis da argininémia <sup>(7)</sup>. Por outro lado, a normalização da amoniémia, sem redução significativa da argininémia, não induz melhoria neurológica <sup>(7, 9, 10, 13)</sup>. O benzoato de sódio promove uma via alternativa para a excreção urinária de nitrogénio sob a forma de hipurato <sup>(16)</sup>. Alguns autores usam-no apenas quando a hiperamoniémia está presente <sup>(7, 13)</sup>, no entanto a sua utilização continuada é mais eficaz na redução dos níveis de amónia, arginina e ácido orótico, particularmente na dose de 375 mg/Kg/dia <sup>(2, 7)</sup>. Virtualmente quase todo o nitrogénio dietético é utilizado na síntese de novo da arginina <sup>(2)</sup>. Assim, é unanimemente reconhecida a dificuldade em se alcançarem e manterem níveis normais de arginina no plasma sendo comum, com o tratamento, a redução dos mesmos para 2-4 vezes o limite superior do normal <sup>(6, 9, 13, 20)</sup>. A prescrição de L-carnitina é importante face à frequente deficiência secundária da mesma que surge nestes doentes, submetidos a dietas semi-sintéticas <sup>(7)</sup>. A introdução das misturas de aminoácidos isentas de arginina veio melhorar o estado nutricional dos doentes e o controlo bioquímico da doença <sup>(7, 16)</sup>. A introdução destes produtos só aconteceu em Portugal nos anos 90.

A terapêutica dietética e medicamentosa produz evidentes benefícios nomeadamente uma melhoria da ataxia e da marcha, da espasticidade, da hiperactividade, do comportamento, da linguagem e a nível cognitivo <sup>(2, 4, 7, 9)</sup>. O tratamento instituído precocemente, desde o período de recém-nascido, ou antes da instalação dos sintomas neurológicos, pode permitir um desenvolvimento psicomotor normal <sup>(20)</sup>.

Os nossos doentes foram sujeitos à terapêutica combinada referida, com excepção do caso 2, o mais antigo, que só teve acesso à mistura de aminoácidos quando esta foi comercializada no nosso país. Verificou-se em todos uma redução significativa da argininémia, sem contudo

se alcançarem valores normais (obtendo-se níveis 2,5-4 vezes o limite superior do normal), bem como uma normalização da amoniémia, da acidúria orótica e das transaminases. Os efeitos do tratamento foram relevantes: no caso 1 manutenção, aos 5 anos, de um desenvolvimento psicomotor e neurológico normais; nos casos 2 e 3 melhoria evidente da motricidade, linguagem e comportamento, com realce para o caso 2, rapaz actualmente com 13 anos, que recuperou a locomoção (embora com marcha atáxica) e a linguagem perdidas.

Em termos nutricionais os casos 1 e 3 têm, actualmente um Índice Nutricional normal; no caso 2 o Índice Nutricional aponta para a presença de uma malnutrição crónica moderada.

Quanto à pretensa benignidade desta doença há que alertar para facto de, na evolução, poderem surgir episódios agudos de vómitos, ataxia, irritabilidade ou prostração, convulsões, hiperamoniémia e coma<sup>(2, 7, 9)</sup>. As crises podem ser desencadeadas por infecções ou recusa alimentar, as quais aumentam o catabolismo e os níveis de nitrogénio endógeno<sup>(3, 20)</sup>. São, em geral, facilmente reversíveis com soros endovenosos, um aporte colórico adequado, restrição proteica e a administração de benzoato de sódio<sup>(3)</sup>, mas podem levar à morte<sup>(3, 10)</sup>. O caso 3 apresentou, aos 5 anos, após intercorrência febril e anorexia, uma crise de hiperamoniémia com profunda prostração, que reverteu com a terapêutica apropriada.

A doença é seguramente subdiagnosticada<sup>(3, 4)</sup>. Deve pois suspeitar-se da mesma em todas as crianças que apresentem, desde a primeira infância, retracção dos tendões de Aquiles e espasticidade dos membros inferiores, especialmente quando o quadro é progressivo e nas situações de letargia aguda, hipotonia, dificuldades alimentares e/ou vómitos frequentes<sup>(4)</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

- Dixon M. Disorders of Amino Acid Metabolism, Organic Acidaemias and Urea Cycle Defects. In: Shaw V, Lawson M eds. Clinical Paediatric Dietetics. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994: 177-207.
- Brusilow S, Horwich A. Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill Inc., 1995: 1187-1232.
- Grody WW, Kern RM, Klein D, Dodson AE, Wissman PB, Barsky SH, et al Arginase deficiency manifesting delayed clinical sequelae and induction of a kidney arginase isozyme. *Hum Genet* 1993; 91: 1-5.
- Scheuerle AE, McVie R, Arthur L; Beaudet AL, Shapira SK. Arginase deficiency presenting as cerebral palsy. *Pediatrics* 1993; 91: 995-6.
- Leonard JV. Urea Cycle Disorders. In: Fernandes J, Sandubray JM, Van der Bergh G eds. Inborn Metabolic Diseases (Diagnosis and treatment). 2<sup>nd</sup> edition. Springer, 1996: 167-75.
- Bernar J, Hanson RA, Kern R, Phoenix B, Shaw KNF, Cederbaum SD. Arginase deficiency in a 12 year old boy with mild impairment of intellectual function. *J Pediatr* 1986; 108 (3): 432-5.
- Brockstedt M, Smit LME, Grauw AJC, Van der Klei-van Moorsel JM, Jackobs C. A new case of hyperargininaemia: neurological and biochemical findings prior to and during dietary treatment. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 341-3.
- Patel JS, Van'T Hoff W, Leonard JV. Arginase deficiency presenting with convulsions. *J Inher Metab Dis* 1994; 17: 254.
- Snyderman SE, Sansaricq C, Chen WJ, Norton PM, Phansalkar SV. Argininemia. *J. Pediatr* 1977; 90 (4): 563-8.
- Lambert MA, Marescau B, Desjardins M, Laberge M, Dhondt JL, Dallaire L, et al. Hyperargininemia: intellectual and motor improvement related to changes in biochemical data. *J Pediatr* 1991; 118 (3): 420-4.
- Michels VV, Beaudet AL. Arginase deficiency in multiple tissues in argininemia. *Clinical Genetics* 1978; 13: 61-7.
- Jordá A, Rubio V, Portolés M, Vilas J, Garcia-Piño J. A New Case of Arginase Deficiency in a Spanish Male. *J Inher Metab Dis* 1986; 9: 393-7.
- Scarpa P, Faggioli R. Hyperargininaemia: follow up of a new case. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 80-1.
- Gatti R, Cerone R, Caruso U, Schiaffino MC, Ciccone O. Biochemical diagnosis and follow-up in a new Italian patient with hyperargininaemia. *J Inher Metab Dis* 1993; 16: 1050.
- Vilarinho L, Senra V, Vilarinho A, Barbosa C, Parvy P, Rabier B, et al. A new case of argininaemia without spastic diplegia in a Portuguese male. *J Inher Metab Dis* 1990; 13: 751-2.
- Qureshi IA, Letarte J, Ouellet R, Batshaw ML, Brusilow S. Treatment of hyperargininemia with sodium benzoate and arginine-restricted diet. *J Pediatr* 1984; 104 (3): 473-6.
- Candito M, Bebin B, Vianey-Saban C, Rabier D, Bekri S, Sebag F, et al. Arginase deficiency in two brothers. *J Inher Metab Dis* 1993; 16: 1054-6.
- Cederbaum SD, Shaw KNF, Spector EB, Verity MA, Snodgrass PJ, Sugarman GI. Hyperargininemia with Arginase Deficiency. *Pediatr Res* 1979; 13: 827-33.
- Cederbaum SD, Moedjono SJ. Treatment of Hyperargininaemia due to Arginase Deficiency with a Chemically Defined Diet. *J Inher Metab Dis* 1982; 5: 95-9.
- Snyderman SE, Sansaricq C, Norton PM, Goldstein F. Argininemia treated from birth. *J Pediatr* 1979; 95 (1): 61-3.

Correspondência: Amélia Fidalgo  
 Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria  
 Av. Prof. Egas Moniz  
 1699 Lisboa Codex