

G E N É T I C A

ASPECTOS INTEGRALES DE LOS DEFECTOS DEL CICLO DE LA UREA

Jorge Torres Flores*

SUMMARY

The defects of the urea cycle are a diseases group of genetic etiology characterized by hyperammonemia, respiratory alkalosis and progressive encephalopathy. The main clinical manifestation is neurological damage that is caused by the toxic effect of high ammonia levels due to the blockade of any step or the urea cycle, which takes place inside the hepatocyte. The basis of therapy is to keep the ammonia within the normal range. The delay in diagnosis and treatment leading to early neonatal death.

INTRODUCCIÓN

El ciclo de la urea es la vía metabólica por la cual el amonio, proveniente de la degradación de las proteínas, es transformado a urea para poder ser eliminada del organismo⁶. Cinco son las enzimas que se encargan de llevar a cabo este procesamiento: carbamilfosfato sintetasa¹³ (CPS), ornitina transcarbamilasa⁴⁵ (OTC), argininasuccinato sintetasa²⁶ (ASS), argininasuccinato liasa¹¹ (ASL) y arginasa³⁷ (ARG) (figura 1). Una sexta enzima, N-acetilglutamato sintetasa, provee un cofactor necesario para la síntesis de carbamilfosfato¹⁸,

no es considerada una enzima directa del ciclo de la urea⁴¹.

Los defectos del ciclo de la urea corresponden a la deficiencia congénita completa o parcial de alguna de las enzimas de este ciclo. Una triada característica representa a estos errores innatos del metabolismo, todos cursan con niveles de amonio muy elevado, encefalopatía progresiva que causa daño neurológico y alcalosis respiratoria^{3,6}. Si bien ofrece dificultades identificar qué tipo de defecto del ciclo de la urea presenta un paciente, existen pruebas bioquímicas que facilitan esta tarea. Debido a la gravedad del cuadro el diagnóstico se debe

* Doctorado de Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

Palabras clave: ciclo de la urea, hiperamonemia, encefalopatía neonatal.

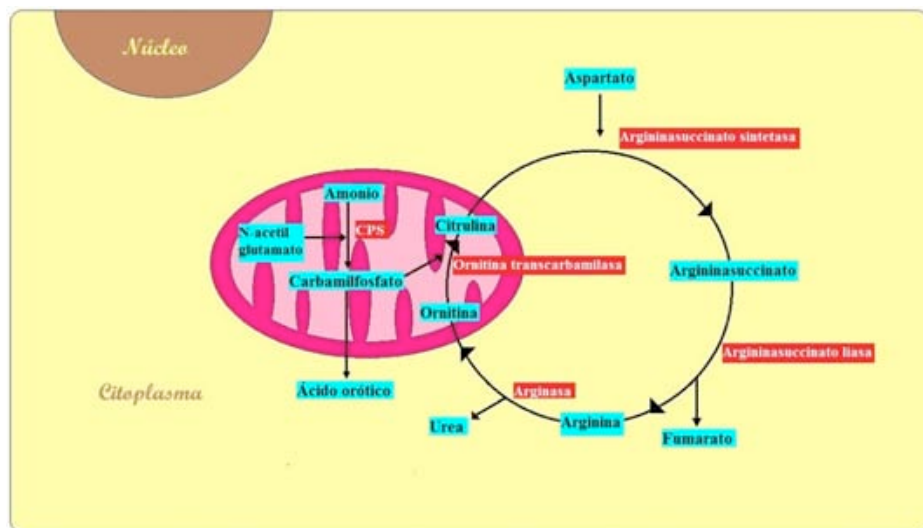


Figura 1. Representación del ciclo de la urea en el interior del hepatocito con sus componentes mitocondriales y citoplásmicos. CPS: Carbamilfosfato sintetasa.

hacer con prontitud y la restricción proteica de la dieta es el pilar del manejo¹⁴. Existen alternativas farmacológicas para controlar los niveles de amonio plasmático¹⁰ y está en desarrollo terapia génica para una de ellas⁸.

EPIDEMIOLOGÍA

Los defectos del ciclo de la urea tienen una frecuencia global de 1 en 25,000 a 50,000 recién nacidos vivos⁴³. Afectan por igual a hombres y mujeres, con excepción de la deficiencia de ornitina transcarbamilasa, que afecta casi exclusivamente a los varones⁴⁴. Esta misma entidad representa el 55% de todos los errores del ciclo de la urea diagnosticados, le siguen en frecuencia la deficiencia de argininasuccinato sintetasa con el 27% de los casos y la deficiencia de carbamilfosfato sintetasa con el 13%. De manera aislada, la frecuencia de deficiencia

de ornitina transcarbamilasa es de 1:14,000 recién nacidos masculinos, la deficiencia de argininasuccinato sintetasa es 1:20,000 a 40,000 recién nacidos, la deficiencia de carbamilfosfato sintetasa es 1:50,000 a 70,000 recién nacidos, la deficiencia de argininasuccinato liasa es de 1:70,000 a 100,000 recién nacidos y la más rara de todas es la deficiencia de arginasa, con una frecuencia de 1:2,000,000 de recién nacidos^{39,43}.

CUADRO CLÍNICO

Las formas clásicas de los defectos del ciclo de la urea generalmente comparten las manifestaciones clínicas y se hacen evidentes pocas horas después del nacimiento³. El vómito posterior a la ingesta de alimentos suele ser la primera característica observada. La encefalopatía neonatal comienza con datos de irritabilidad, llanto

y rechazo a la alimentación; hay debilidad muscular que progresivamente evoluciona a hipotonía generalizada; sin diagnóstico oportuno ni tratamiento temprano los datos neurológicos conducen a letargia y coma³⁵. Dentro de la primera semana de iniciado el cuadro clínico aparecen crisis convulsivas de difícil control. La alcalosis respiratoria es común en todos los casos³³. Conforme avanzan los días el estado de los lactantes se deteriora, la respiración se vuelve irregular y no es raro que fallezcan antes de terminar la primera semana postnatal^{23,35}. Los niveles de amonio se mantienen elevados durante todo el curso de la enfermedad²⁷. Los pacientes que sobreviven presentan retraso mental grave e irreversible³. Las formas moderadas o tardías de los defectos del ciclo de la urea se presentan a edades variadas, incluso pudiendo manifestarse hasta la quinta década de la vida. En muchos casos los síntomas pueden ser triviales como vómito o cefalea aunque también pueden manifestarse con problemas neurológicos graves asociados al inicio abrupto de la hiperamonemia principalmente en niños y adolescentes^{30,32}; datos de conducta psiquiátrica pueden observarse, incluso se ha reportado comportamiento autista y desórdenes del sueño en estos pacientes¹⁵. Infantes con cuadros clínicos tardíos pueden tener

dificultades en el aprendizaje, bajo rendimiento escolar y dislexia²⁹. Los adultos suelen tener episodios de vómito, ataxia cerebelosa o crisis convulsivas³⁸ que en algunas ocasiones desembocan en status epiléptico², otros problemas asociados son las alteraciones cognitivas³⁴; en la mayoría de los casos, los síntomas se acompañan de episodios de hiperamonemia, los niveles disminuyen o se normalizan en períodos asintomáticos. El aumento en los niveles de amonio está relacionado con la ingesta dietética o el estrés metabólico³⁵. En algunos casos se ha descrito inflamación hepática que progresa a cirrosis, principalmente en pacientes con deficiencia de argininasuccinato sintetasa¹⁷.

FISIOPATOLOGÍA

Está desencadenada esencialmente por el acumulación de amonio, y es el sistema nervioso central (SNC) el más sensible a este incremento³. En condiciones normales las neuronas metabolizan al aminoácido glutamina en glutamato, un neurotransmisor. La glutamina es aportada por los astrocitos, cuando el glutamato es secretado por las neuronas y cumple su función neurotransmisora es capturado por los astrocitos que lo degradan nuevamente a glutamina. Cuando el nivel de amonio se eleva es ingresado a los astrocitos, que lo convierte en

glutamina¹⁶, esta sobreproducción aumenta la osmolaridad intracelular llevando al astrocito al edema y lisis, liberando interleucina (IL)-1, IL-6 y TNF α . Ante este proceso inflamatorio, los astrocitos restantes responden inhibiendo la síntesis de glutamina bloqueando la α -cetoglutarato deshidrogenasa, situación que bloquea secundariamente al ciclo de Krebs^{12,42}.

GENÉTICA BIOQUÍMICA

Los defectos del ciclo de la urea se heredan de forma autosómica recesiva, con excepción de la deficiencia de ornitina transcarbamilasa que tiene un patrón de herencia ligado al cromosoma X⁶. El gen *CPS1*, se localiza en la región 2q35, codifica para la enzima mitocondrial carbamilfosfato sintetasa, la cual cataliza la síntesis de carbamilfosfato a partir de amonio, bicarbonato y N-acetilglutamato¹³, este es considerado el primer

paso del ciclo para poder transformar al amonio en urea. El carbamilfosfato es catalizado junto con ornitina produciendo citrulina por la enzima ornitina transcarbamilasa codificada por el gen *OTC* ubicado en Xp21.1⁴⁵; la citrulina es exportada de la mitocondria y, junto con aspartato, es transformada a argininasuccinato por medio de la enzima argininasuccinato sintetasa²⁶, codificada por el gen *ASS1* ubicado en 9q34.1, este compuesto conduce a la formación del aminoácido arginina y fumarato por acción de la enzima argininasuccinato liasa, codificada por el gen *ASL* en el locus 7cen-q11.2¹¹. Finalmente, la arginasa, codificada por el gen *ARG1* localizado en 6q23, metaboliza a la arginina en dos productos, urea y ornitina³⁷; esta última vuelve a ingresar a la mitocondria para continuar el ciclo (figura 1 y cuadro 1). Este proceso sucede en el interior del hepatocito.

Enzima	Ubicación	Sustrato	Producto	Locus	Herencia
NAGS	Mitocondria	acetilCoA + glutamato	N-acetilglutamato	17q21.31	AR
CPS	Mitocondria	N-acetilglutamato + amonio + bicarbonato	Carbamilfosfato	2q35	AR
OTC	Mitocondria	Carbamilfosfato + ornitina	Citrulina	Xp21.1	Lig-X
ASS	Citoplasma	Citrulina + aspartato	Argininasuccinato	9q34.1	AR
ASL	Citoplasma	Argininasuccinato	Arginina + Fumarato	7cen-q11.2	AR
ARG	Citoplasma	Arginina	Ornitina + urea	6q23	AR

Cuadro 1. Resumen informativo de las enzimas del ciclo de la urea, incluye NAGS aunque no es una enzima directa del ciclo. NAGS: N-acetilglutamato sintetasa. CPS: Carbamilfosfato sintetasa. OTC: Ornitina transcarbamilasa. ASS: Argininasuccinato sintetasa. ASL: Argininasuccinato liasa. ARG: Arginasa. AR: Autosómica recesiva. Lig-X: Herencia ligada al cromosoma X.

DIAGNÓSTICO

Si no existe el antecedente de algún defecto del ciclo de la urea en otros miembros de la familia, el diagnóstico clínico es muy difícil. En la enfermedad neonatal se presentan los primeros indicios neurológicos en las primeras 24 horas posteriores al nacimiento, incrementándose con la ingesta de alimentos. En niños mayores y adultos el diagnóstico clínico no es menos complicado, ya que la sintomatología mimetiza con una gran variedad de patologías gastrointestinales, neurológicas y psiquiátricas³⁵.

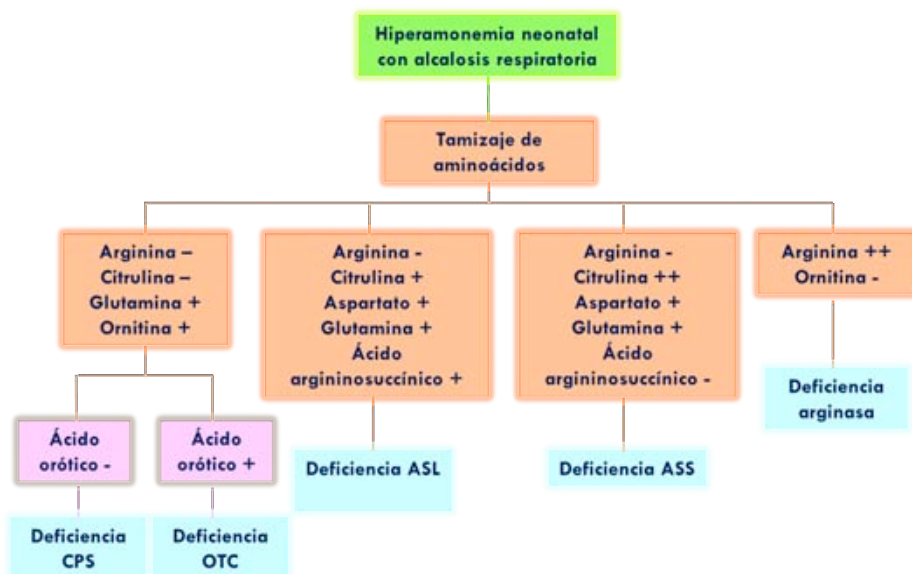
En general, un cuadro clínico de encefalopatía neonatal suele abordarse con estudios imagenológicos del sistema nervioso central. La tomografía computarizada de cráneo puede evidenciar atrofia cortical y subcortical bilateral, simétrica que compromete los lóbulos frontales y temporales principalmente, la atrofia puede extenderse a la *cíngula e ínsula*¹, aunque la

resonancia magnética nuclear facilitaría observar estos hallazgos²⁵. Lesiones en globo *pallidum*, *putamen* y corteza perirrolándica también pueden ser evidentes por resonancia magnética⁴⁰, desafortunadamente estos hallazgos no son patognomónicos de algún defecto específico del ciclo de la urea. En la deficiencia de argininasuccinato sintetasa la espectroscopía por resonancia magnética revela incremento de los complejos glutamina/glutamato y lactato/lípidos, con disminución de N-acetilaspártato, creatina total y mioinositol; los complejos de colina no muestran cambios. El aumento de los complejos de glutamina y lactato también se observan en la deficiencia de ornitina transcarbamilasa, aunque en esta última los niveles de N-acetilaspártato, creatina, mioinositol y colina se mantienen estables⁷. Ante la sospecha de cualquier anomalía en el ciclo de la urea debe cuantificarse el amonio en plasma (Cuadro 2).

Aunque tiende a elevarse casi por cualquier situación que provoque estrés metabólico, un valor seis veces lo normal debe hacer pensar en un trastorno del ciclo de la urea⁶ (~300µmol/L). Cuando la hiperamonemia neonatal se presenta con picos superiores a los 500µmol/L habrá daño neurológico permanente³. Pacientes con deficiencias enzimáticas tardías suelen tener elevaciones menos pronunciadas (150µmol/L). En el caso de deficiencia de ASS la cuantificación de la citrulina plasmática será de 100 veces el valor común esperado (30µmol/L), también puede cuantificarse en orina, en donde regularmente no se encuentra en población sana; a la deficiencia de ASS también se le conoce como citrulinemia clásica²⁶. La cuantificación de aminoácidos en plasma (llamada en muchos lugares tamizaje metabólico ampliado) mostrará anomalías en varios parámetros dependiendo del paso en el que sea bloqueado el ciclo de la urea³⁶ (Cuadro 3). La disponibilidad del tamizaje metabólico ampliado es discutible en ciudades pequeñas; en centros poblacionales mayores es una prueba de fácil acceso en laboratorios especializados. Las deficiencias de CPS y OTC son bioquímicamente indistinguibles por el tamizaje metabólico, por lo que se requiere medir el nivel plasmático de ácido orótico⁴, que

	Cuantificación de amonio
Recién nacido sano	50-75 µmol/L
Paciente prematuro o con otra patología	50-150µmol/L
Adulto sano	< 50µmol/L
Paciente con defecto del ciclo de la urea	>300µmol/L
Pacientes con variantes moderadas/tardías	>150µmol/L

Cuadro 2. Valores de amonio en plasma expresados en micromoles por litro. Estos datos pueden variar discretamente dependiendo de cada laboratorio.



Cuadro 3. Diagrama de diagnóstico de los defectos del ciclo de la urea a partir del hallazgo de hiperamonemia neonatal con alcalosis respiratoria.

será mayor de $5\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de creatinina en la deficiencia de OTC; este metabolito también puede ser cuantificado en orina²¹. En los pacientes adultos suelen elevarse los valores de transaminasas hepáticas durante las crisis hiperamonémicas. Es posible cuantificar la actividad enzimática tomando una pequeña cantidad de sangre en papel tipo *Guthrie*²⁰; en algunos casos la enzima puede cuantificarse de una muestra hepática obtenida por biopsia. El diagnóstico molecular no es una tecnología rutinaria para la identificación de defectos del ciclo de la urea debido a que la mayoría de las mutaciones identificadas son únicas para cada familia, y por la falta de correlación genotipo/fenotipo. En algunos casos, cuando se realiza, es con fines de investigación científica y

está basada en la secuenciación del gen completo. Para el caso de fertilización *in vitro*, es posible el diagnóstico preimplantación de deficiencia de OTC por medio de hibridación *in situ* fluorescente²⁴. Es de importancia mencionar que no se requiere de sofisticados estudios moleculares para realizar un buen diagnóstico de cualquiera de los defectos del ciclo de la urea.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los signos clínicos de cualquiera de los defectos del ciclo de la urea se confunden fácilmente con cuadros de hemorragia intraventricular cerebral o septicemia neonatal³⁵. Algunos neonatos afectados que logran sobrevivir suelen ser diagnosticados como parálisis cerebral infantil. En pacientes

adolescentes o adultos con cuadros clínicos moderados, se deben descartar trastornos psiquiátricos, ingesta de drogas o hipersensibilidad alimentaria³.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El examen del encéfalo neonatal postmortem puede revelar microcefalia con contracción de los hemisferios cerebrales y dilatación de los ventrículos; así mismo es posible hallar quistes corticales, atrofia o necrosis de la corteza cerebral, tálamo e hipotálamo. El tejido cerebral suele presentar un aspecto esponjoso, habrá evidencia de pérdida neuronal extensa con gliosis y astrocitos con “agua clara”; se pueden identificar células con morfología Alzheimer tipo 2 y emperipolesis de oligodendrocitos por astrocitos³.

TRATAMIENTO

La restricción dietética de proteínas es el pilar del tratamiento. La ingesta dietética de 0.7 a 1.6 mg/kg/día de proteínas reduce la excreción de urea al 25%³⁵. Sin embargo no se debe caer en el vegetarianismo estricto, ya que la ausencia de proteína en la dieta ocasionará la movilización de proteína endógena³¹. Debido a que en los defectos del ciclo de la urea también se bloquea la síntesis de arginina son útiles los

suplementos dietéticos de arginina o citrulina, excepto en el caso de la deficiencia de arginasa en donde este aminoácido se incrementa³⁷. La baja ingesta de alimentos hiperprotéicos (carne, leche o huevo) ocasionará deficiencias de ácido fólico, vitamina B12, calcio y hierro, que requerirán también ser suplementados. Para disminuir los niveles de amonio en estos pacientes se pueden administrar diversos compuestos quelantes como el benzoato de sodio más suplementación con glicina, o fenilacetato (o fenilbutirato) de sodio más glutamina, formando moléculas de hipurato y fenilacetilglutamina, respectivamente; productos que son fácilmente eliminados por la orina¹⁰. Cuando el paciente requiera de medicamentos adicionales por problemas concomitantes se deben evitar aquellos que favorezcan hepatotoxicidad o hiperamonemia. En caso de tener niveles de amonio demasiado altos en plasma ($>1000\mu\text{mol/L}$), se recomienda el uso de la hemodiálisis²². Algunos pacientes se benefician del trasplante hepático o del trasplante de hepatocitos aislados¹⁹. Terapia génica está en desarrollo para la deficiencia de ornitina transcarbamilasa con resultados alentadores empleando vectores adenovirales en modelos murinos con deficiencia de OTC incrementando su expectativa de vida y normalizando sus niveles

de amonio^{5,8}, también se está experimentando con terapia génica *in utero*²⁸. Se han desarrollado ratones knock out de los distintos defectos del ciclo de la urea para investigaciones terapéuticas futuras⁹.

CONCLUSIONES

Si bien un defecto del ciclo de la urea puede ser diagnosticado por el pediatra, neonatólogo, neurólogo o el médico de urgencias, la asesoría genética debe ser siempre otorgada por un genetista, quien informará de forma clara, sencilla y precisa las características de la enfermedad independientemente de la enzima comprometida, disipando dudas sobre su manejo y pronóstico, así como el riesgo de recurrencia en cada familia. Es importante reconocer que aunque se trata de enfermedades raras por su baja frecuencia en la población, existen las condiciones farmacológicas y nutricionales para dar un buen manejo a estos pacientes, la mejor respuesta la presentarán quienes inicien la terapia más tempranamente y tengan un estricto control nutricional. Los defectos del ciclo de la urea, como la mayoría de los problemas genéticos, no son propios de un área médica y su manejo comprende un grupo multidisciplinario conformado por el genetista, neurólogo, pediatra, nutriólogo, terapeuta físico y

gastroenterólogo; así como el invaluable apoyo familiar.

RESUMEN

Los defectos del ciclo de la urea son un grupo de enfermedades de etiología genética que se caracterizan por hiperamonemia, alcalosis respiratoria y encefalopatía progresiva. La principal manifestación clínica es el daño neurológico, que es causado por el efecto tóxico de los altos niveles de amonio debido al bloqueo de alguno de los pasos del ciclo de la urea, el cual se lleva a cabo en el interior del hepatocito. La base de la terapia consiste en mantener el amonio dentro de los parámetros normales. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento conducen a la muerte neonatal temprana.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Albayram S, Murphy KJ, Gailloud P, Moghekar A, Brunberg JA. CT findings in the infantile form of citrullinemia. *Am J Neuroradiol* 2002; 23:334-6.
- 2) Bogdanovic MD, Kidd D, Briddon A, Duncan JS, Land JM. Late onset heterozygous ornithine transcarbamyase deficiency mimicking complex partial status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:813-5.
- 3) Braissant O. Current concepts in the pathogenesis of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2010; 100:S3-S12.
- 4) Brosnan ME, Brosnan JT. Orotic acid excretion and arginine metabolism. *J Nutr* 2007; 137: 1656S-61S.
- 5) Brunetti-Pierri N, Clarke C, Mane V, Palmer DJ, et al. Phenotypic correction of ornithine transcarbamyase deficiency

- using low dose helper dependent adenoviral vectors. *J Genet Med* 2008; 10(8):890-6.
- 6) Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. 8a ed. McGraw-Hill 2001:1909-63.
 - 7) Choi CG, Yoo HW. Localized proton MR spectroscopy in infants with urea cycle defect. *Am J Neuroradiol* 22:834-7.
 - 8) Cunningham SC, Spinoulas A, Carpenter KH, Wilcken B, Kuchel PW, Alexander IE. AAV2/8-mediated correction of OTC deficiency is robust in adult but not neonatal spfash mice. *Mol Therapy* 2009; 17(8):1340-6.
 - 9) Deignan JL, Cederbaum SD, Grody WW. Contrasting features of urea cycle disorders in human patients and knockout mouse models. *Mol Genet Metab* 2008; 93(1):7-14.
 - 10) Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Eng J Med* 2007; 356:2282-92.
 - 11) Erez A. Argininosuccinate lyase deficiency – Argininosuccinic aciduria and beyond. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011; 157(1): 45–53.
 - 12) Esper RC, Iriondo MFN, García RS. Amonio e hiperamonemia. Su significado clínico. *Rev Invest Médica Sur* 2008; 15(3):209-13.
 - 13) Funghini S, Thusberg J, Spada M, Gasperini S, et al. Carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency in Italy: clinical and genetic findings in a heterogeneous cohort. *Gene* 2012; 493(2): 228-34.
 - 14) Gardeitchik T, Humphrey M, Nation J, Boneth A. Early Clinical Manifestations and Eating Patterns in Patients with Urea Cycle Disorders. *J Pediatr* 2012 (pendiente de publicación).
 - 15) Görker I, Tüzün Ü. Autistic-like findings associated with a urea cycle disorders in a 4-year-old girl. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30(2):133-5.
 - 16) Gropman A. Brain imaging in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2010; 100: S20-S30.
 - 17) Gücer S, Asan E, Atilla P, Tokatli A, Caglar M. Early cirrhosis in a patient with type I citrullinemia (CTLN1). *J Inherit Metab Dis* 2004; 27:541-2.
 - 18) Heibel SK, Lopez GY, Panglao M, Sodha S, Mariño-Ramírez L, et al. Transcriptional regulation of N-Acetylglutamate synthase. *PloS ONE* 2012; 7(2):e29527.
 - 19) Horslen SP, McCowan TC, Goertzen TC, Warkentin PI, et al. Isolated hepatocyte transplantation in an infant with a severe urea cycle disorder. *Pediatrics* 2003; 111:1262-7.
 - 20) Huang X, Yang L, Tong F, Yang R, Zhao Z. Screening for inborn errors of metabolism in high-risk children: a 3-year pilot study in Zhejiang province, China. *BMC Pediatrics* 2012, 12:18-24.
 - 21) Inoronato A, Lemes A, Cerisola A, Pérez F, Tejero ME, Montano A. Deficiencia de ornitina transcarbamilasa: presentación de un caso clínico. *Arch Pediatr Urug* 2005; 76(3)
 - 22) Kim HJ, Park SJ, Park KI, Lee JS, et al. Acute treatment of hyperammonemia by continuous renal replacement therapy in a newborn patient with ornithine transcarbamilase deficiency. *Korean J Pediatr* 2011; 54(10):425-8.
 - 23) Lalaguna-Mallada P, García-Romero R, Alonso-del Val B, Rite-Gracia S, et al. Forma grave fulminante de citrulinemia neonatal. Comunicación de un caso. *Rev Neurol* 2003; 36(7):629-32.
 - 24) Lee HS, Jun JH, Choi HW, Lim CK, et al. Preimplantation genetic diagnosis for ornithine transcarbamilase deficiency by simultaneous analysis of duplex-nested PCR and fluorescence in situ hybridization: a case report. *J Korean Med Sci* 2007; 22:572-6.
 - 25) Majoie CBLM, Mourmans JM, Akkerman EM, Duran M, Poll-The BT. Neonatal citrullinemia: comparison of conventional MR, diffusion-weighted, and diffusion tensor findings. *Am J Neuroradiol* 2004; 25:32-5.
 - 26) Marquis-Nicholson R, Glamuzina E, Prosser D, Wilson C, Love DR. Citrullinemia type I: molecular screening of the ASS1 gene by exonic sequencing and targeted mutation analysis. *Genet Mol Res* 2010; 9(3):1483-9.
 - 27) Martín-Hernández I. Una aproximación a los desórdenes hereditarios del ciclo de la urea en el hombre. *Rev Biomed* 2005; 16:193-206.
 - 28) McKay TR, Rahim AA, Buckley SMK, Ward NJ, et al. Perinatal gene transfer to the liver. *Curr Pharm Des* 2011; 17(24):2528-41.
 - 29) Nicolaides P, Liebsch D, Dale N, Leonard J, Surtees R. Neurological outcome of patients with ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Arch Dis Child* 2002; 86:54-6.
 - 30) Numata S, Koda Y, Ihara K, Sawada T, et al. Mutant alleles associated with late-onset ornithine transcarbamilase deficiency in male patients have recurrently arisen and have been retained in some populations. *J Hum Genet* 2010; 55:18-22.
 - 31) Pelligra G, Cortiana C, Brundi M. Hiperamonemia neonatal: revisión bibliográfica a propósito de un caso. *Rev Hosp Mat Inf* 2003; 22(4):182-6.
 - 32) Pinner JR, Freckmann ML, Kirk EP, Yoshino M. Female heterozigotes for the hypomorphic R40H mutation can have ornithine transcarbamilase deficiency and present in early adolescence: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports* 2010; 4:361-4.
 - 33) Pontón RA, Cabreriso MS. Errores congénitos del metabolismo. Hiperamonemia. Trastornos del ciclo de v la urea: reseña temática. *Invenio* 2008; 11(20):105-24.
 - 34) Rimbaux S, Hommet C, Perrier D, Cottier JP, et al. Adult onset ornithine transcarbamilase deficiency: an unusual cause of semantic disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1073-5.
 - 35) Sanjurjo P. Hiperamonemias de origen metabólico: diagnóstico, seguimiento y tratamiento. *An Pediatr Contin* 2004; 2(5):276-83.
 - 36) Saudubray JM, Rabier D. Biomarkers identified in inborn errors for lysine, arginine, and ornithine. *J Nutr* 2007; 137: 1669S–72S.
 - 37) Scaglia F, Lee B. Clinical, biochemical, and molecular spectrum of hyperargininemia due to arginase I deficiency. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C(2): 113-20.
 - 38) Schultz REH, Salo MK. Under recognition of late onset ornithine transcarbamilase deficiency. *Arch Dis Child* 2000; 82:390-1.
 - 39) Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders for a 21-years, multicenter study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr* 2008; 97(10):1420-5.
 - 40) Takanashi JI, Barkovich AJ, Cheng SF, Weisiger K, et al. Brain MR imaging in neonatal hyperammonemic

- encephalopathy resulting from proximal urea cycle disorders. *Am J Neuroradiol* 2003; 24:1184-7.
- 41) Testai FD, Gorelick PB. Inherited metabolic disorders and stroke Part 2. Homocystinuria, organic acidurias and urea cycle disorders. *Arch Neurol* 2010; 67(2):148-53.
- 42) Tofteng F, Hauerberg J, Hansen BA, Pedersen CB, Jorgensen L, Larsen FS. Persistent arterial hyperammonemia increases the concentration of glutamine and alanine in the brain and correlates with intracranial pressure in patients with fulminant hepatic failure. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2006; 26:21-7.
- 43) Tuchman M, Lee B, Lichter-Konecki U, Summar ML, et al. Cross-sectional multi-center study of patients with urea cycle disorders in the United States. *Mol Genet Metab* 2008; 94(4):397-402.
- 44) Tuchman M, McCullough BA, Yudkoff M. The molecular basis of ornithine transcarbamylase deficiency. *Eur J Pediatr* 2000; 159(3):S196-8.
- 45) Wright JE. Ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Arch Dis Child* 2001; 84:84-8.