

## Een patiënt met ornithinetranscarbamoylasedeficiëntie: het fysiologisch belang van de ureumcyclus

J.E. de VRIES<sup>1,2</sup>, A.M.B. MEURS<sup>3</sup>, M.E. RUBIO-GOZALBO<sup>1,4</sup>, L.J.M. SPAAPEN<sup>1</sup> en A.H. van GENNIP<sup>1</sup>

Bij het gebruik van aminozuren anders dan voor de inbouw in eiwitten, komt ammoniak vrij. Ammoniak is toxisch en wordt afgevoerd als ureum gevormd in de ureumcyclus. Het fysiologisch belang van de ureumcyclus wordt gedemonstreerd aan de hand van een patiënte met een ornithinetranscarbamoylase (OTC)-deficiëntie. OTC is één van de enzymen in de ureumcyclus. Een blokkade in de ureumcyclus geeft een verhoogde spiegel van ammoniak. Dit kan leiden tot onder meer lethargie en braken. Basale diagnostiek op het algemene klinisch-chemische laboratorium omvat onderzoek van CRP, volledig bloedbeeld, bloedgasen, leverparameters en ammoniak en is essentieel om de verdenking op een erfelijke metabole ziekte te kunnen onderbouwen. Een OTC-deficiëntie geeft een ophoping van pyrimidinemetabolieten, welke goed geklaard worden door de nieren. Het aantonen van de pyrimidinemetabolieten in de urine is een belangrijke stap in de diagnosestelling. De diagnose wordt bevestigd door meting van de OTC-enzymactiviteit in levercellen. Aangezien het OTC-gen X-chromosomaal gebonden is, is het beloop van het ziektebeeld veel heftiger bij mannen dan bij vrouwen. De therapie is erop gericht om de groei en de ontwikkeling veilig te stellen en metabole ontregeling te voorkomen. Een eiwitbeperkt dieet is een belangrijk onderdeel van de therapie. De effectiviteit van de therapie kan het beste gevolgd worden door bepaling van de concentratie van het aminozuur glutamine in plasma.

*Trefwoorden: casuïstiek; erfelijke metabole ziekte; stofwisselingsziekte; OTC; ureumcyclus; ammoniak*

### Casusbeschrijving

De casuspatiënte werd geboren na een ongestoorde zwangerschap en een normale bevalling bij een zwangerschapsduur van bijna 41 weken. Zij is het 2<sup>e</sup> kind van gezonde ouders. Het eerste kind, een meisje, is gezond.

---

*Afdelingen Erfelijke Metabole Ziekten<sup>1</sup>, Klinisch Chemisch Laboratorium<sup>2</sup> en Kindergeneeskunde<sup>4</sup>, Academisch Ziekenhuis Maastricht, en afdeling Kindergeneeskunde<sup>3</sup>, Atrium Medisch Centrum, locatie Kerkrade*

Correspondentie: Dr. J.E. de Vries. Afdelingen Erfelijke Metabole Ziekten en Klinisch Chemisch Laboratorium, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht. E-mail: Jdvr@klinchem.azm.nl

Op de leeftijd van 14 maanden presenteerde de casuspatiënte zich op de polikliniek kindergeneeskunde met sinds 9 maanden bestaande wisselende perioden van algemene malaise, moeheid en een wisselend vlinder-vormige uitslag (exantheem) in het gelaat. Daarnaast had zij regelmatig periodes van enkele dagen met ochtendbraken. Lichamelijk onderzoek liet, behoudens de vliedervormige gelaatsuitslag, geen afwijkingen zien. Oriënterend laboratoriumonderzoek liet sterk gestoorde leverparameters zien: ASAT 1960 U/l, ALAT 3530 U/l, LDH 1370 U/l, AF 284 U/l en  $\gamma$ -GT 144 U/l.

Hierop werd de diagnostiek verder uitgebreid. De stolling was gestoord met een protrombintijd van 18 seconden en een APTT van 36 seconden. Virologisch onderzoek liet geen afwijkingen zien. Reuma en de auto-immuunziekte lupus erythematoses werden uitgesloten, evenals hepatitis.

Metabool onderzoek gaf sterke aanwijzingen voor een ornithinetranscarbamoylase (OTC)-deficiëntie vanwege de imposante hoge uitscheiding van de pyrimidinemetabolieten orozuur, orotidine, uridine, en uracil (tabel 1, tijdpunt 02-09-96). Daarbij was er een milde verhoging van het plasma-ammoniak van 114  $\mu$ mol/l.

Meteen na het stellen van de werkdiagnose OTC-deficiëntie werd behandeling ingesteld met een eiwitbeperkt dieet (1,0 g/kg/dag) en suppletie met L-carnitine (50 mg/kg/dag). Kort na het starten van de behandeling verdwenen de klachten van de patiënt en normaliseerden de ammoniakwaarden en de leverparameters. Geleidelijk aan normaliseerde ook de uitscheiding van de pyrimidinemetabolieten in de urine (figuur 1, tabel 1).

De definitieve diagnose OTC-deficiëntie werd gesteld middels enzymdiagnostiek in levercellen en DNA-onderzoek. Enzymdiagnostiek toonde een verlaagde activiteit van het OTC-enzym met een restactiviteit ten opzichte van de controle van 17%. DNA-onderzoek liet een deletie zien van het hele OTC-gen op één van de X-chromosomen.

Ze heeft nu de leeftijd van acht jaar bereikt en ze ontwikkelt zich normaal.

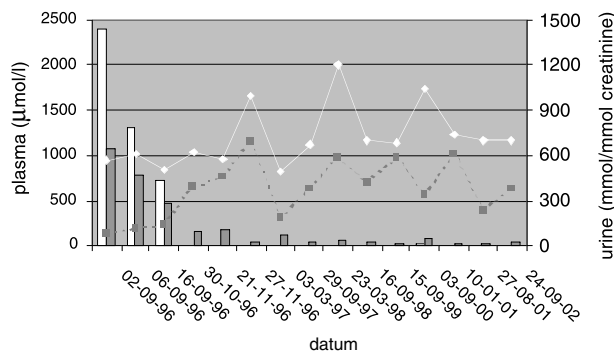
### Beschouwing

*Fysiologische belang van OTC; eiwitafbraak en ammoniak*

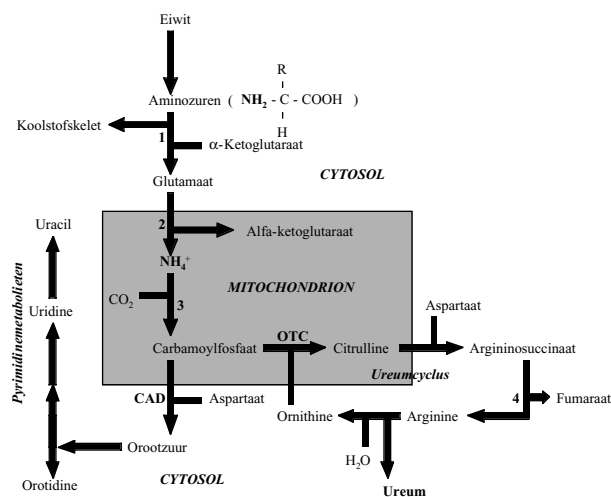
Het enzym OTC functioneert in de ureumcyclus (figuur 2). De enzymen van de ureumcyclus komen alleen tot expressie in de periportale levercellen.

De ureumcyclus is belangrijk voor de uitscheiding van het giftige ammoniak. Ammoniak, het totaal van ammoniakgas (NH<sub>3</sub>) en het ammoniumion (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), bestaat bij een pH van 7,4 voor 97% uit NH<sub>4</sub><sup>+</sup> en voor 3% uit NH<sub>3</sub> (1). Ammoniak komt vrij bij de afbraak van aminozuren, op hun beurt weer afkomstig uit de degradatie van eiwit. Dagelijks is er een minimaal verlies van 20 tot 30 gram eiwit per dag, dat moet worden aangevuld uit de voeding. Eiwit uit de voeding wordt volledig afgebroken tot de individuele aminozuren en als zodanig opgenomen. Als de eiwitvoorraad in het lichaam voldoende is, wordt het overschot aan aminozuren afgebroken en gebruikt voor energievorming of opgeslagen als vet en, voor een klein deel, opgeslagen als glycogeen. Deaminering van een aminozuur is in al deze gevallen noodzakelijk. Een basale activiteit van de ureumcyclus is dus vereist, om de minimale hoeveelheid aminozuren, vrijkomend uit de dagelijkse eiwitafbraak, te kunnen verwerken (2, 3).

De herkomst van de ammoniak is de α-aminostikstofgroep van een aminozuur (figuur 2). Voor het gebruik van een aminozuur anders dan als bouwsteen in eiwitten, is alleen het koolstofskelet geschikt. De afsplitsing van de α-aminostikstofgroep is de noodzakelijke eerste stap om het koolstofskelet van een aminozuur te verwerken voor andere metabole routes. Door aminotransferases in het cytosol van de levercel wordt de α-aminostikstofgroep overgeheveld naar α-ketoglutaraat, een metabool van de citroenzuurcyclus. Hierbij ontstaat glutamaat. In het mitochondrion van de levercel wordt hieruit vervolgens NH<sub>4</sub><sup>+</sup> vrijgemaakt onder invloed van glutamaatdehydrogenase, waarbij α-ketoglutaraat wordt teruggevormd. De compartimentalisering in het mitochondrion zorgt ervoor dat het giftige ammoniak niet in de circulatie komt. Glutamaatdehydrogenase heeft ATP en GTP als allosterische remmers, terwijl ADP en GDP allosterische activatoren zijn. Een verlaging van de energievoorraad leidt dus tot verbranding van aminozuren. Zijn de ATP- en GTP-spiegels hoog, dan worden aminozuren gebruikt voor synthesedoeleinden (3).



**Figuur 1.** Therapiecontrole van de beschreven patiënt met OTC-deficiëntie. Glutamine: witte lijn met ruiten; alanine: grijze stippellijn met vierkanten; orootzuur: witte balken; uracil: grijze balken.



**Figuur 2.** De biochemische relatie tussen eiwitafbraak, de ureumcyclus en pyrimidinemetabolietsynthese. Enzymen: 1. Aminotransferase (bv ALAT); 2. Glutamaatdehydrogenase; 3. Carbamoylfosfaatsynthetase (CPS I). 4. Argininosuccinaat lyase (zie ook ref. 4). OTC: Ornithinetranscarbamoylase; CAD: CPS II - Aspartaattranscarbamoylase-dihydro-orotase-multi-enzymcomplex. De α-aminostikstofgroep van een aminozuur is in vet gedrukt, - R staat voor restgroep. Voorbeelden van R: - H = glycine; - CH<sub>3</sub> = alanine; - CH<sub>2</sub> - COOH = glutamaat; - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CONH<sub>2</sub> = glutamine.

**Tabel 1.** Biochemische parameters in plasma (in μmol/l) en urine (in mmol/mmol creatinine) bij presentatie en start van de therapie. Referentiewaarden zijn afkomstig uit Blau et al. (8). n = nuchter; pp = post-prandiaal.

Plasma	02-09-96	06-09-96	16-09-96	30-10-96	Ref. waarden
Glutaminezuur	33	37	75	75	14 - 78
Glutamine	944	1018	834	1038	333 - 809
Alanine	140	193	219	652	120 - 600
Citrulline	17	14	14	5	8 - 47
Arginine	28	31	10	9	12 - 112
Ornithine	26	48	46	49	20 - 136
Ammoniak (n)	114	90	80	48	< 50
Ammoniak (pp)	139	90	< 50		
Urine	02-09-96	06-09-96	16-09-96	30-10-96	Ref. waarden
Orootzuur	1443	780	429	0	1,6 - 3,6
Orotidine	178	49	281	0	0
Uridine	310	91	158	0	0
Uracil	644	464	279	92	17 - 56

Het overgrote deel van de eiwitafbraak vindt echter niet plaats in de lever, maar in andere weefsels zoals de spieren. Ook in spierweefsel is de eerste stap in de afbraak van een aminozuur uit eiwit nog steeds de vorming van glutamaat door de koppeling van de  $\alpha$ -aminostikstofgroep van een aminozuur aan  $\alpha$ -ketoglutaraat. Vervolgens zijn er twee mogelijkheden. De  $\alpha$ -aminostikstofgroep van glutamaat wordt getransamineerd naar pyruvaat waardoor alanine ontstaat. Alanine gaat in de circulatie en wordt opgenomen door de lever. Daar wordt alanine weer omgezet in pyruvaat onder invloed van alanine-aminotransferase (ALAT) waarbij de  $\alpha$ -aminostikstofgroep wordt getransamineerd naar  $\alpha$ -ketoglutaraat, waardoor glutamaat weer wordt teruggevormd. De tweede route in spierweefsel is om glutamaat te transporteren als glutamine. Dit gebeurt nadat glutaminesynthetase de ATP-afhankelijke vorming heeft gekatalyseerd van glutamine uit  $\text{NH}_4^+$  en glutamaat. Glutamine in de circulatie wordt opgenomen door de levercellen en weer omgezet in glutamaat door glutaminase. Via beide routes komt uiteindelijk de  $\alpha$ -aminostikstofgroep van een aminozuur uit perifere weefsels terecht in glutamaat. Glutamaatdehydrogenase in het mitochondrion van de periportale levercel vormt daaruit dan weer  $\alpha$ -ketoglutaraat en splitst  $\text{NH}_4^+$  af (3).

#### *Rol van OTC in de ureumcyclus*

De eerste stappen in de vorming van ureum vinden plaats in het mitochondrion van periportale levercellen.  $\text{NH}_4^+$  koppelt met  $\text{CO}_2$  tot carbamoylfosfaat via een complex verlopende reactie, gekatalyseerd door carbamoylfosfaatsynthetase (CPS I). De input van twee ATP moleculen maakt deze stap irreversibel. De carbamoylgroep in carbamoylfosfaat wordt overgezet op ornithine, hetgeen resulteert in de vorming van citrulline. Deze stap wordt gekatalyseerd door ornithinetranscarbamoylase (OTC). Hoewel ornithine en citrulline beide aminozuren zijn, worden zij niet gebruikt als bouwstenen in eiwitten. Dit betekent dan ook dat beide aminozuren normaal gesproken niet of nauwelijks meekomen in de voeding (3).

De volgende stappen van de ureumcyclus vinden weer plaats in het cytosol. Uit het samengaan van citrulline met aspartaat ontstaat argininosuccinaat. Hiervan wordt fumarate afgesplitst door argininosuccinaatlyase en ontstaat arginine (zie ook ref. 4). Door hydrolyse van arginine wordt ureum afgesplitst en wordt ornithine teruggevormd. De laatste stap in de ureumcyclus is de terugkeer van ornithine uit het cytosol naar het mitochondrion via actief transport (3).

De mate waarin ureum gevormd kan worden hangt af van de hoeveelheid arginine in het cytosol. Dit is afhankelijk van de hoeveelheid arginine afkomstig uit de voeding, het eiwitkatabolisme en de *de novo* synthese via de ureumcyclus (5).

#### *Ureumcyclus en vetzuuroxidatie*

De vorming van acetyl-CoA, met name afkomstig vanuit de vetzuuroxidatie, is van groot belang voor de normale doorloop van de ureumcyclus. Zonder acetyl-CoA kan er geen N-acetylglutamaat gevormd worden. Dit is een allosterische activator van carbamoyl-

fosfaatsynthetase. Een stoornis in de vetzuuroxidatie leidt tot een tekort aan acetyl-CoA waardoor de eerste stap in de vorming van ureum, de aanmaak van carbamoylfosfaat, verminderd plaatsvindt. Aangezien elke stoornis in de ureumcyclus leidt tot een verhoging van de concentratie van ammoniak, kan een vetzuuroxidatiestoornis dus gepaard gaan met een secundaire hyperammonie (6).

#### *Pathometabolisme bij OTC-deficiëntie*

In het algemeen hopen de metabolieten voor het blok op, terwijl de metabolieten na het blok in concentratie verlaagd zijn. Dit betekent bij een OTC-deficiëntie dat ammoniak en carbamoylfosfaat ophopen en dat de concentraties van ornithine, citrulline en arginine zijn verlaagd. Er is verder vaak een toename van glutamine en alanine (6). Mogelijk komt dit doordat afbraak van eiwitten uit perifere weefsels doorgaat zonder dat glutamine en alanine in de periportale levercellen verwerkt kunnen worden via de ureumcyclus. In de beschreven casus echter, was er bij presentatie een marginale toename van glutamine terwijl de concentratie van alanine niet verhoogd was. De alaninespiegel liep wel op na het inzetten van de behandeling, een observatie waar wij geen verklaring voor hebben. Verder waren bij presentatie de concentraties van ornithine, citrulline en arginine weliswaar laag maar nog binnen de referentiewaarden. Daarnaast was er een milde verhoging van de ammoniakconcentratie. Postprandiaal reikte de ammoniakspiegel wél tot 3x de bovengrens. Dit is een niveau waarbij de symptomatologie van een ammoniakintoxicatie klinisch tot uiting kan komen (zie verder). Er was biochemisch dus sprake van een milde presentatie met betrekking tot de accumulatie van ammoniak en de veranderingen in de concentraties van de besproken aminozuren (tabel 1).

Voor de diagnosestelling is de stapeling van carbamoylfosfaat veel beter waarneembaar in de vorm van een imposante toename van pyrimidinemetabolieten. Pyrimidinen zijn de basen in UTP en CTP en in dTTP en dCTP, welke functioneren als bouwstenen voor respectievelijk RNA en DNA. Het is niet zo verwonderlijk dat stapeling van carbamoylfosfaat zich in deze metabole route manifesteert, omdat de eerste, snelheidsbepalende stap in de synthese van pyrimidinen bestaat uit de aanmaak van carbamoylfosfaat (3). Dit gebeurt in een cytosolair gelokaliseerd multi-enzymcomplex, genaamd CAD, dat het carbamoylfosfaatsynthetase II (CPS II), het aspartaattranscarbamoylase (ATC) en het dihydro-orotase (DHO) bevat (figuur 2). Het multi-enzymcomplex wordt gecodeerd door één gen, het CAD-gen. Het CPS-II-enzym hydrolyseert normaliter de zijketen van glutamine om  $\text{NH}_4^+$  te genereren voor de vorming van carbamoylfosfaat, maar kan eveneens het ammoniumion gebruiken. Het ammoniumion wordt doorgeschoven naar de volgende katalytische site in het CPS-II-enzym, waardoor er feitelijk compartimentalisatie plaatsvindt in het enzym zelf, vergelijkbaar met de compartimentalisatie van ammoniak in het mitochondrion. ATC katalyseert de additie van aspartaat aan carbamoylfosfaat tot carbamoylaspartaat. Dit

sluit tot een ringstructuur waarbij dihydro-orozuur ontstaat. Dihydro-orotase katalyseert de oxidatie tot orozuur (3, 5).

De snelheidsbepalende stap in de synthese van pyrimidinen is bij een OTC-deficiëntie nu niet meer de vorming van carbamoylfosfaat, want carbamoylfosfaat is ruimschoots aanwezig in het cytosol door diffusie uit het mitochondrion. Nu is de snelheidsbepalende stap de additie van orozuur aan 5'-fosforibosyl-1-pyrofosfaat onder invloed van orozuurfosforibosyltransferase, waarbij orotidine-5'-monofosfaat wordt gevormd. Deze pyrimidinemetaboliet kan via twee verschillende metabole routes worden verwerkt (figuur 2). De eindproducten van deze twee routes zijn orotidine en uracil, gevormd uit uridine (5). Zodoende leiden deze metabole routes bij een OTC-deficiëntie tot overproductie van de pyrimidine-metabolieten orozuur, orotidine, uridine en uracil.

#### *Toxisch effect van ammoniak*

De klinische kenmerken van een ammoniakintoxicatie zijn een verlaging van het bewustzijn, desinteresse in de omgeving, lethargie en braken. Dit kan gepaard gaan met een verhoogde schedeldruk en hyperventilatie, met als gevolg een respiratoire alkalose. De hyperventilatie met respiratoire alkalose ontstaat doordat ammoniak een stimulerend effect heeft op het ademhalingscentrum in de hersenen (5). Door de stijging van de pH neemt het percentage ammoniakgas toe. Bij een pH van 7,6 is dit opgelopen tot 5% NH<sub>3</sub> (1). Aangezien NH<sub>3</sub> vrij over de bloed-hersenbarrière diffundeert, kan de concentratie van ammoniak in het hersencompartiment sterk toenemen. De toename van ammoniak in het hersencompartiment zal nog sterker zijn als daarnaast ook nog sprake is van een absolute toename van ammoniak in de circulatie.

Ammoniak activeert glutaminesynthetase in astrocyten, een specifiek type hersencel, nauw verweven met cerebellaire capillairen en venulae. Onder normale condities wordt glutamine in de astrocyten gebruikt als een organisch osmolyt om het celvolume constant te houden. Met MRI is aangetoond dat er bij hoge spiegels van ammoniak een toename is van glutamine in de astrocyten, dusdanig dat de intracellulaire osmolaliteit stijgt naar een niveau waarbij astrocytaire zwelling optreedt. Door de volumetoename van de astrocyten worden de capillairen en de venulae samengedrukt, waardoor de schedeldruk toeneemt en het risico op een cerebraal oedeem verhoogd is (5).

Gezien het klinische beloop van de casuspatiënt was het niet waarschijnlijk dat zulke extreme ammoniakspiegels aanwezig zijn geweest. Zeer waarschijnlijk was de restactiviteit van 17% van het OTC-enzym voldoende om dit te voorkomen.

#### *Fenotypische consequenties van de X-chromosomale locatie van het OTC-gen*

De belangrijkste fenotypische consequentie van de X-chromosomale locatie van het OTC-gen is de mate waarin OTC-deficiëntie tot uiting komt in mannelijke en vrouwelijke patiënten. Bij mannelijke patiënten is er namelijk geen restactiviteit meer van het OTC-enzym in het geval er sprake is van een nulmutatie. In dat

geval zal doorgaans binnen 24 uur na de geboorte het ziektebeeld volledig en fulminant tot uiting komen (6). Bij vrouwelijke patiënten daarentegen is er een milder beloop van het ziektebeeld, zoals in de beschreven casus, omdat er altijd nog een functioneel allel aanwezig is op één van de X-chromosomen. De restactiviteit van het OTC-enzym in de casuspatiënt was echter 17% en niet de verwachte 50% -ervan uitgaande dat er nog een functioneel allel aanwezig is. De verklaring berust op het fenomeen dat op het moment dat een vrouwelijk embryo uit een paar duizend cellen bestaat, één van de twee X-chromosomen samentrekt door condensatie van het chromatine. Of het paternaal of maternaal chromosoom zal condenseren is een kwestie van toeval. In alle delingen die verder volgen, zal steeds dit chromosoom weer condenseren. De genen op dit chromosoom komen niet tot expressie, het zogenaamde Lyon-effect (7).

Bij katten liggen de genen die de vachtkleur bepalen ook op het X-chromosoom. Een lapjeskat biedt derhalve een mooi voorbeeld van de willekeur waarmee het paternale of het maternale X-chromosoom wordt geïnactiveerd. De schakering van de vachtkleur is nooit hetzelfde (7). Op eenzelfde wijze zijn in de lever van de casuspatiënt gebieden met en zonder OTC-activiteit, afhankelijk van het X-chromosoom dat gecondenseerd is. De aangetroffen OTC-activiteit in een leverbiopt zal dus afhangen van het percentage cellen met een normaal tot expressie komend OTC-gen. Een ander biopt had mogelijk een restactiviteit van het OTC-enzym kunnen geven van 60%.

Defecten in de ureumcyclus behoren met een incidentie van 1:20.000 tot de meest voorkomende stoornissen in het metabolisme. Binnen deze groep zijn deficiënties in het OTC-enzym met een frequentie van 1:14.000 het meest voorkomende defect. De verminderde enzymatische activiteit van het OTC-enzym is in 80% van de gevallen toe te schrijven aan mutaties in het OTC-gen zelf, veelal puntmutaties en deleties. Meestal betreft het 'de novo' mutaties, met name bij vrouwen. In de resterende 20% van de gevallen zijn er geen afwijkingen gevonden in het OTC-gen en is het waarschijnlijk dat mutaties in intron- of promoter-regioenen van het OTC-gen verantwoordelijk zijn voor de afname van de OTC-enzymactiviteit (5).

#### *Therapie bij een ureumcyclusdefect*

De therapie is erop gericht om de groei en de ontwikkeling van de patiënt veilig te stellen en metabole ontregelingen, optredend in de vorm van hyperammonieëmie en hyperglutaminemie, te voorkomen. Glutamine functioneert als opslagdepot voor stikstof, en is op deze wijze een kortetermijnbuffer voor ammoniak. Meting van de glutamineconcentratie in plasma lijkt dan ook de beste parameter te zijn om de effectiviteit van de therapie te vervolgen, omdat een stijgende glutaminespiegel een voorbode is van een naderende hyperammonieëmie (5). Er wordt naar gestreefd om de ammoniakconcentratie beneden de 80 µmol/l te houden en de glutaminespiegels onder de 800 µmol/l. In de praktijk is een glutaminespiegel van 1000 µmol/l vaak het best haalbare (6). Ook bij de casuspatiënte blijkt dat zo te zijn, al zijn er incidentele

uitschieters naar boven. In dat geval wordt de eiwit-inname naar beneden aangepast en daalt de glutamine-spiegel weer (figuur 1).

In de eerste maanden van het leven is de stikstof-tolerantie bij patiënten met een ureumcyclusdefect aanmerkelijk hoger dan in latere jaren, want in de periode van snelle groei is ongeveer 80% van de stikstofinname bestemd voor inbouw in het lichaam en hoeft maar 20% afgevoerd te worden via de ureumcyclus. In latere jaren is dat omgekeerd en moet juist 80% van de ingenomen stikstof afgevoerd worden via de ureumcyclus. Dit kan verklaren dat mildere stoornissen in de ureumcyclus pas op latere leeftijd naar voren komen. Tevens mag duidelijk zijn dat de in verband met therapie ingestelde eiwitinname afgestemd moet worden op de leeftijd (5).

Aldus wordt de patiënt met een ureumcyclusdefect een dieet gegeven met een voldoende, maar beperkte hoeveelheid eiwit, arginine en energie in de vorm van koolhydraten en vetten. Naast de eiwitbeperking, kan de druk op de ureumcyclus verder verlicht worden door alternatieven te genereren om stikstof uit te scheiden, anders dan via ureum. Zo kan de uitscheiding van glycine en glutamine, respectievelijk 1 en 2 N-atomen bevattend, worden verhoogd door benzoaat of fenylbutyraat toe te voegen aan het dieet. Benzoaat koppelt met glycine tot hippuraat. Fenylbutyraat koppelt in een aantal stappen met glutamine onder vorming van fenylacetylglutamine. Zowel hippuraat als fenylacetylglutamine worden goed geklaard door de nieren. Vanwege minder bijwerkingen en een meer efficiënte excretie van N-atomen is voor de langetermijntherapie de toevoeging van fenylbutyraat te prefereren boven benzoaat. In een crisis kan benzoaat wel bruikbaar zijn om de ammoniakspiegel sneller te laten dalen (5, 6).

#### **Aandachtspunten voor het algemeen klinisch-chemisch laboratorium**

De acute presentatie van een OTC-deficiëntie is meestal in de neonatale periode. Binnen 24 uur na de geboorte kunnen de eerste symptomen optreden, zoals slecht drinken, overgeven en lethargie. Dit zijn tevens de symptomen van een sepsis. Aangezien sepsis zeer frequent voorkomt, wordt veelal niet in eerste instantie al ammoniak en uitgebreid urineonderzoek ingezet, maar pas in tweede instantie. Zijn het CRP en het bloedbeeld normaal en laat de bloedgasanalyse een respiratoire alkalose zien, dan maakt dit een erfelijke metabole ziekte waarschijnlijker. Samen met een verhoogd ammoniak bestaat er dan een sterke aanwijzing voor een stoornis in de ureumcyclus. Echter, de klinische situatie kan snel verslechteren, waardoor metabole verzuring gaat optreden. In deze situatie van een metabole acidose met een hyperammoniëmie dient men derhalve te differentiëren tussen een primaire hyperammoniëmie met een secundaire metabole acidose en een primaire organoacidurie met een secundaire hyperammoniëmie. Om dit onderscheid te kunnen maken is het erg belangrijk om een analyse van organische zuren in urine te laten verrichten. Leverparameters, zoals bilirubine, ALAT en APTT,

zijn nodig om het functioneren van de lever in kaart te brengen, maar zijn, indien afwijkend, niet richtinggevend voor de metabole differentiaaldiagnose.

Bij een OTC-deficiëntie met een acute presentatie bestaat de eerste basale diagnostiek op het algemene klinisch-chemische laboratorium in de praktijk dus uit meting van CRP, bepaling van een volledig bloedbeeld en een bloedgasanalyse, gevolgd door vaststelling van ammoniak en leverparameters. De bevindingen uit deze basale diagnostiek, samen met het beloop van het ziektebeeld, moeten dan de aanleiding zijn tot het verrichten van een aminozuuranalyse in plasma én in urine, samen met onderzoek van de organische zuren en pyrimidinen in urine in een daarvoor toegerust laboratorium.

Een late, niet-acute presentatie deed zich voor bij de casuspatiënte. Hier was sprake van een sterk gestoorde leverfunctie met hyperammoniëmie door een onbekende oorzaak. In een dergelijk geval is het eveneens sterk aanbevolen basaal metabool screeningsonderzoek in te zetten in plasma en urine in een daarvoor toegerust laboratorium.

#### **Literatuur**

1. Burtis C, Ashwood E, editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Third ed. Philadelphia: Saunders Comp.; 1999; 1146-1147.
2. Guyton A, Hall J. Textbook of Medical Physiology. Ninth ed. Philadelphia: Saunders Comp., 1996; 877-882.
3. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry. fifth ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2002; 633-662.
4. Berg GB van den, Bruinenberg JFM, Draaisma JMT, Jakobs BS, van Landeghem AAJ. Een pasgeborene met sepsis? Ned Tijdschr Klin Chem 2003; 28: 318-320.
5. Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. eighth ed. New York: McGraw-Hill; 2001; 1909-1964, 2663-2704.
6. Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berge G (eds). Inborn metabolic diseases. Springer Verlag, Berlin; 2000; 213-222.
7. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology of The Cell. fourth ed. New York: Garland Science; 2002; 427-430.
8. Blau N, Duran M, Blascovics ME, Gibson KM (eds). Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. 2nd ed. Berlijn: Springer; 2003; 12, 32-38.

#### **Summary**

*Physiologic significance of the urea cycle demonstrated with a patient diagnosed with ornithine transcarbamoylase deficiency. Vries JE de, Meurs AMB, Rubio-Gozalbo ME, Spaapen LJM, van Gennip AH. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 313-317.*

The physiological relevance of the urea cycle is demonstrated by the presentation of a female patient with an ornithine transcarbamoylase (OTC)-deficiency. The role of the urea cycle in the removal of ammonia through synthesis of urea is outlined, as is the importance of the OTC-enzyme in this process. The pathometabolism of the OTC-deficiency and the toxic effects of ammonia are explained. The phenotypic consequences of an X-linked disorder are delineated, because the OTC-gene is localised on the X-chromosome. Finally, the therapy is briefly discussed and recommendations are given for the diagnosis of OTC-deficiency.

*Key words: casuistic; inborn error of metabolism; inherited metabolic disease; urea cycle; OTC, diagnosis*