

# Pozdní manifestace dědičné poruchy cyklu močoviny – deficit ornitintranscarbamoylázy

MUDr. Jan Papež<sup>1</sup>, doc. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.<sup>2</sup>, MUDr. RNDr. Pavel Ješina, Ph.D.<sup>3</sup>, MUDr. Petr Jabandžiev<sup>1</sup>, MUDr. Jiří Štarha, Ph.D.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Dagmar Procházková, Ph.D.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatrická klinika FN Brno a LF MU Brno

<sup>2</sup>Klinika dětského a dorostového lékařství VFN a 1. LF UK Praha

<sup>3</sup>Ústav dědičných metabolických poruch VFN a 1. LF UK Praha

Deficit ornitintranscarbamoylázy (OTCD) je nejčastější dědičná porucha močovinového cyklu. Tato dědičná metabolická porucha (DMP) má gonozomálně recesivní typ dědičnosti a vzniká důsledkem nefunkčního enzymu ornitintranscarbamoylázy, která katalyzuje přeměnu ornitinu a karbamoylfosfátu na citrulin. Hromadí se toxický amoniak a další metabolity jsou hlavní příčinou klinické manifestace onemocnění, které se může projevit od novorozeneckého po dospělý věk. Autoři předkládají kazuistiku třináctiměsíčního chlapce hospitalizovaného pro apatii, celkovou hypotonii a hyperamonémii. Následná metabolická vyšetření prokázala deficit ornitintranscarbamoylázy, který byl potvrzen na molekulárně genetické úrovni.

**Klíčová slova:** dědičná metabolická porucha, deficit ornitintranscarbamoylázy, porucha cyklu močoviny, hyperamonémie, pozdní manifestace.

## Late onset of inherited urea cycle disorder – ornithine transcarbamoylase deficiency

Ornithine transcarbamoylase deficiency (OTCD) is the most frequent inherited urea cycle disorder. This inherited metabolic disorder (IMD) has gonosomal recessive mode of inheritance and results from a deficiency of the mitochondrial enzyme ornithine transcarbamoylase, which catalyses the conversion of ornithine and carbamoyl phosphate to citruline. The cumulation of toxic ammonia and other metabolites are the main cause of the earlier or later clinical manifestation of the disease. The authors present a case report of a thirteen-month-old boy who was taken to hospital due to apathy, overall hypotonia and hyperammonemia. Subsequent metabolic investigation showed the ornithine transcarbamoylase deficiency that was confirmed at molecular genetic level.

**Key words:** inherited metabolic disorder, ornithine transcarbamoylase, urea cycle disorder, hyperammonemia, late onset form.

## Úvod

Deficit ornitintranscarbamoylázy (OTCD) je X-vázaná enzymatická porucha cyklu močoviny. S udávanou incidencí 1:60 000–1:80 000 se jedná o nejčastější dědičnou poruchu močovinového cyklu (1, 2, 3). OTCD je způsoben mutací v genu *OTC*, který se nachází na krátkém raménku X chromozomu v oblasti Xp21.1 (4). Tento gen kóduje enzym ornitintranscarbamoylázu (OTC) exprimovanou v játrech a tenkém střevě, kde v matrix mitochondrií katalyzuje přeměnu ornitinu a karbamoylfosfátu na citrulin. Poruchy

tohoto cyklu mají za následek nedostatečnou clearance dusíku vznikajícího využitím bílkovin a dalších dusíkatých látek. Ty jsou zpracovávány za vzniku toxického amoniaku, který je u zdravých jedinců přeměněn na ureu za účasti šesti enzymů močovinového cyklu (obrázek 1), která je následně vyloučena močí. Ačkoliv je OTCD spíše onemocněním novorozenců a kojenců mužského pohlaví, u kterých se projevuje zejména letargií, zvracením, potížemi při pití a výživě, změnami svalového tonu a v závažných případech křečemi, komatem a smrtí, mohou se první

příznaky objevit v pozdějším věku. Jsou popsáni i dospělí asymptomatictí jedinci. Tato skutečnost vychází z velkého množství genetických variant (do dnešní doby bylo popsáno 417 mutací, inzercí a delecí v genu *OTC*), které mají za následek různé snížení funkce OTC (6). Rovněž samotná symptomatologie pozdější manifestace je velmi různorodá reprezentovaná převážně neurologickými a gastrointestinálními projevy (přehled nejčastějších příznaků uvádí tabulka 1). OTCD se může rovněž projevit u heterozygotních žen, přičemž variabilita příznaků je u nich vysvětlována

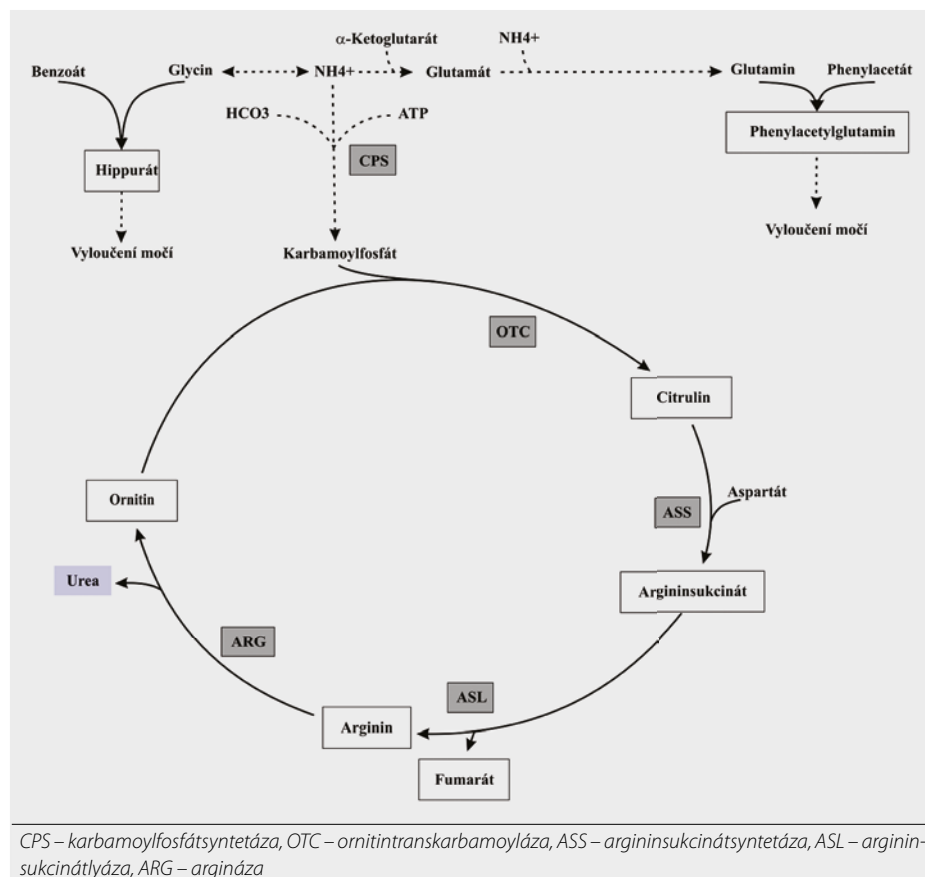
nejen náhodnou inaktivací X chromozomu, ale také typem mutace (8). Ve srovnání s muži se jedná obvykle o pozdější nástup potíží.

## Kazuistika

Chlapec z 1. rizikové gravidity (warfariniza-ce matky pro dvě tromboembolické příhody v anamnéze a léčená gestační hypertenze) se narodil v 38. gestačním týdnu sekci pro počínající známky hypoxie s porodní váhou 3 260 g a délkou 50 cm. Poporodní adaptace proběhla bez potíží, pro hyperbilirubinémii byla zahájena fototerapie v celkové délce trvání 24 hodin. Při fototerapii byly zjevné známky hypertonie, které po ukončení vymizely. Chlapec byl přechodně vyživován odstříkaným mateřským mlékem v kombinaci s umělou mléčnou formulí. Z porodnice byl propuštěn šestý den. I přes pomalejší sání byl váhový přírůstek v dalším vývoji dostatečný. Do pátého měsíce byl plně kojen, poté byly do jídelníčku postupně zavedeny nemléčné příkrmky v podobě zeleniny, masa, ovoce a kaši. Vzhledem k rozvoji atopického ekzému a suspektní alergii na bílkovinu kravského mléka byla mléčná formule nahrazena extenzivně hydrolyzovaným preparátem. Pro opožděné vzpřimování byla ve věku 8 měsíců zahájena vývojová rehabilitace dle Vojty. V 9 měsících života se přetáčel, plazil se (pouze dozadu). Od 10. měsíce se sám posadil, dostal se na kolínka. Podstoupil všechna doporučená očkování dle očkovacího kalendáře bez závažných reakcí. Prodělal běžná dětská onemocnění, nebyl hospitalizován ani operován.

Ve věku 10 měsíců se při erupci dentice objevila první ataka zvracení s odmítáním stravy a neklidem. Do druhého dne došlo k progresi stavu do apatie a hypotonie. Během následujících dvou dnů všechny tyto příznaky ustoupily. Další epizody se opakovaly vždy po atakách zvracení v souvislosti s erupcí dentice a drobnými infekty a byly řešeny ambulantně bez dalšího vyšetření. Na roční preventivní prohlídce doporučil PLDD s ohledem na tyto opakující se anamnestické údaje neurologické vyšetření. V objektivním neurologickém nálezů byla dokumentována centrální hypotonie, psychomotorická retardace na úroveň konce 3. trimenonu a na EEG vyšetření bylo zaznamenáno frekvenčně chudší plošší pozadí bez specifických epileptických grafoelementů. Následovala další ataka zvracení, po které trval stav apatie s hypotonií

**Obr. 1.** Cyklus močoviny; převzato z (5) a upraveno



**Tab. 1.** Symptomy u pozdější manifestace OTCD a přidružené encefalopatie; převzato (7) a upraveno

apatie zvracení nechutenství dráždivost poruchy spánku porucha chůze alterace vědomí agresivita psychóza	tachypnoe průjem/zácpa psychomotorická retardace bolesti hlavy dysdiadochokinezie – neschopnost provádět rychlé a střídavé pohyby dysmetrie třes křeče koma
--	---

již celý týden. Ve věku 13 měsíců při další atace byl chlapec již hospitalizován.

Při přijetí byla u pacienta nápadná celková hypotonie, apatie a nechutenství. Ve vstupních laboratorních vyšetřeních dominovala výrazná hyperamonémie 442–569  $\mu\text{mol/l}$ , dále byla nalezena mírná hepatopatie a koagulopatie (tabulka 2). Byla zavedena infuze 10% glukózy s ionty a kontaktována Klinika dětského a dorostového lékařství Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (VFN), kam byl chlapec okamžitě přeložen.

Pro přetrvávající hyperamonémii (260  $\mu\text{mol/l}$ ) byla zahájena nitrožilní léčba Natrium-benzoátem, L-Argininem a L-Karnitinem. Vzhledem k postupnému poklesu hyperamonémie nebyla indikována hemodialýza/hemodiafiltrace. Došlo k normalizaci hladiny amoniaku, přechodně progredovala

hepatopatie, pomocí infuze s glukózou byla udržována normoglykémie a zastaven katabolismus. Statimové metabolické vyšetření prokázalo masivní vylučování kyseliny orotové a uracilu v moči. V sérovém aminogramu dominovala výrazně zvýšená hladina glutamátu a glutaminu, snížená koncentrace argininu a nedetekovatelný citrulin, dále byla přítomna normální hladina ornithinu (viz tabulka 2). U pacienta byla pozvolna zahájena perorální výživa s omezením přirozené bílkoviny. Na zavedené terapii a dietním opatření přetrvávala nízká hladina sérového amoniaku, upravila se hepatopatie a kontrolní metabolické vyšetření ukázalo dobrou dietní kompenzaci. Byla ukončena intravenózní parenterální výživa a aplikace léků. Chlapec byl převeden na perorální podávání Natrium-benzoátu, L-Citrulinu a L-Argininu. Byla nastavena nízkobílkovinná dieta s příjmem

Tab. 2. Vybrané laboratorní parametry

	Norma	Hodnoty		
		při přijetí	během léčby akutní dekompenzace	při dlouhodobé léčbě
amoniak	21–50 $\mu\text{mol/l}$	263–569	36–55	36
urea	1,8–6,4 $\text{mmol/l}$	1,8–2,5	0,8	1,3
kreatinin	15–31 $\mu\text{mol/l}$	18–22	19	19
celkový bilirubin	2–17 $\mu\text{mol/l}$	11,8	3,4–3,7	5,2
kyselina močová	140–340 $\mu\text{mol/l}$	119		
ALT	0,25–0,6 $\mu\text{kat/l}$	1,6–1,9	2,98–23,91	2,98
AST	0,2–0,63 $\mu\text{kat/l}$	1,37–1,48	0,83–15,30	0,83
GGT	0,13–1,02 $\mu\text{kat/l}$	0,21	0,74–1,07	1,00
albumin	38–54 $\text{g/l}$	38,9	40,1–41,9	41,9
celková bílkovina	60–80 $\text{g/l}$	58,5	53,6–57,9	57,9
glukóza	3,3–5,5 $\text{mmol/l}$	4,6–5,8	4,8–6,5	5,5
INR	0,8–1,2	2,03	0,95	1,0
apTR	0,8–1,2	1,58		
pH	7,35–7,45	7,47–7,49	7,43	7,44
pCO <sub>2</sub>	4,6–6,0 kPa	4,1–4,8	4,1	4,1
HCO <sub>3</sub>	22,0–26,0 $\text{mmol/l}$	24,2–26,2	22,0	22,0
BE	-3,0–+3,0 $\text{mmol/l}$	0,2–2,6	-2,8	-2,8
laktát	0,5–2,2 $\text{mmol/l}$	2,0	2,0	2,7
U-rotát	<3,5 $\text{mmol/mol Kr}$	1 714	16–26	0,3–52,9
S-glutamin	200–900 $\mu\text{mol/l}$	1 618	636–731	559–853
S-citrulin	5–50 $\mu\text{mol/l}$	nedetekován	nedetekován	nedetekován-16
S-arginin	10–150 $\mu\text{mol/l}$	39	25–160	102–148
S-ornitin	30–200 $\mu\text{mol/l}$	37	78–112	105–180

přirozené bílkoviny v dávce 0,9–1,0 g/kg/den se současnou suplementací esenciálních aminokyselin přípravkem Milupa UCD 2®.

Enzymologické vyšetření OTC v plazmě ukázalo výrazné sníženou aktivitu enzymu. Genetické vyšetření metodou PCR a sekvenováním potvrdilo přítomnost patogenní mutace c.929\_931del AAG v hemizygotním stavu v exonu 9. Mutace způsobuje delecí kyseliny glutamové na pozici 310 v proteinu OTC bez posunu čtecího rámce (p.E310del). Tato delecí byla již dříve publikována u pacienta s OTCD s pozdním nástupem příznaků. Dědičnost této mutace v rodině byla vyšetřena, matka probanda je přenašečkou pro výše uvedenou mutaci.

Od zahájení adekvátní léčby, která je dobře tolerována, se již další ataka poruch vědomí s metabolickou dekompenzací neobjevila. Chlapec dobře prospívá, ve věku 22 měsíců váží 13,4 kg (84. percentil; proporčně hmotnostně-výškově 65. percentil), měří 93 cm (93. percentil) a obvod hlavy je 49,1 cm (55. percentil). V neurologickém nálezu přetrvává mírný centrální hypotonický syndrom s opožděnou vertikalizací, vývoj hybnosti je s mírným opožděním a nedokonalou koordinací; aktuálně odpovídá motoricky přibližně na 12 měsíců. Je přítomno významnější mentální opoždění (hra, sociální adaptabilita, řeč).

## Diskuze

Tento článek popisuje pacienta s pozdní manifestací závažné poruchy močovinového cyklu – OTCD. Novorozenecká forma je charakterizována časnou metabolickou dekompenzací s hyperamonémií a jejími klinickými projevy v podobě poruchy vědomí, křeče, stavy podobné novorozenecké sepsi. Za pozdní manifestaci OTCD je považována metabolická dekompenzace s hyperamonémií po 28. dni věku života a zahrnuje širokou symptomatologii o různé intenzitě příznaků. Mezi spouštěče jsou řazeny různé zátěžové situace jako akutní infekce s febriliemi, zvracení a odmítání stravy, úrazy, operace, těhotenství, porod, které jsou spojeny se zvýšeným katabolizmem. Dalšími příčinami mohou být intoxikace anebo některé léky (imunosupresivní dávky kortikosteroidů, antiepileptická terapie, zejména valproátem), zvýšený příjem bílkovin (excesivní parenterální výživa), nádorové a další patologické procesy spojené s katabolizmem proteinů (např. myelom, gastrointestinální hemoragie). U pozdních forem OTCD je popisováno mnoho klinických projevů, které mohou vést k chybné diagnóze a následné prodlevě, než dojde k zahájení adekvátní léčby. Tabulka 1 udává výčet častých symptomů. Ve studii Kölker et al. (9) je soubor 196 pacientů s prokázaným OTCD z 19 zemí, zahrnující 82 pa-

cientů mužského pohlaví, z nichž více než 75 % má pozdní formu. U jedné čtvrtiny z nich byla prodleva mezi nástupem prvního symptomu a správnou diagnózou více než měsíc. Medián nástupu prvních symptomů byl 315 dnů a nejčastějšími příznaky byly porucha vědomí, zvracení, svalová hypotonie a křeče. Medián věku stanovení diagnózy činil překvapivě 390 dnů.

Při podezření na dědičnou metabolickou poruchu je nutné v rámci základního biochemického vyšetření vždy vyšetřovat glykémii, acidobazickou rovnováhu, ketonurii, hladinu laktátu v krvi a hladinu amoniaku v krvi. Při diferenciálně diagnostickém procesu DMP cíleném na poruchy močovinového cyklu, zejména OTCD, je nezbytné indikovat stanovení profilu aminokyselin v séru (doplňně následnou analýzou i v moči) a kyseliny orotové v moči, která jsou statimově dostupná na Ústavu dědičných metabolických poruch VFN v Praze. V rámci diferenciálně diagnostické rozvahy při hyperamonémii je nutné pomyslet i na další DMP, zejména organické acidurie (methylmalonová a propionová acidurie), poruchy beta oxidace mastných kyselin, mitochondriální poruchy (pyruvátcarboxylázový defekt, 3-metylglutakonová acidurie) a další.

Pro diagnózu OTCD je typický nález zvýšené plazmatické hladiny amoniaku a charakteristický profil sledovaných aminokyselin v séru/plazmě – zvýšený glutamin, snížený arginin a citrulin. V moči nacházíme zvýšené vylučování kyseliny orotové a uracilu. Hromadí se toxický amoniak je hlavní příčinou klinické manifestace onemocnění, ale rovněž akumulace excitační aminokyseliny glutaminu přispívá k neurologické symptomatologii. Definitivní diagnóza je potvrzena na základě enzymatického vyšetření v plazmě a molekulárně genetického vyšetření pomocí metody PCR a sekvenování v genu OTC.

Cílem akutní intervence při hyperamonémii je pokles jeho hladiny a léčba přidruženého mozku edému, který je hlavní příčinou mortality a morbidit. Efektivním a rychlým způsobem odstranění amoniaku z organismu je jeho eliminace pomocí hemodialýzy či hemodiafiltrace (10). Její použití by mělo být zváženo u pacientů s extrémní hyperamonémií v závislosti na věku a klinických známkách mozku edému a neurologického postižení (11).

Akutní a následně i dlouhodobá léčba zahrnuje podávání dusíkových scavengerů na bázi benzoátu, fenylbutyrátu nebo fenylacetátu sod-

ného, které zprostředkovávají alternativní cesty eliminace látek obsahujících dusík (12). Benzoát reaguje s glycinem za vzniku kyseliny hippurové (metabolizuje jeden atom dusíku), zatímco fenylbutyrát a fenylacetát tvoří s glutaminem fenylacetylglutamin (zmetabolizuje dva atomy dusíku) (obrázek 1). Oba konečné produkty jsou vyloučeny močí. Vlivem enzymatického bloku se stává arginin esenciální aminokyselinou a je nutná jeho suplementace (13). Doporučováno je podávání citrulinu, který sloučením s aspartátem metabolizuje další atom dusíku, vyloučený následně ve formě netoxické ury. Samozřejmě je dostatečný kalorický příjem k zamezení katabolizmu, nízkobílkovinná dieta a dodávka esenciálních aminokyselin, vitaminů a minerálů.

Cílem dlouhodobé léčby a sledování pacienta je zamezit častým metabolickým dekompen-

zacím s atakami hyperamonémie a následným neurologickým postižením, zajistit přiměřený růst a psychomotorický vývoj (14). Prognóza pacientů je vždy obtížně předpověditelná a závisí na mnoha faktorech: na věku pacienta, hladině amoniaku a délce přetrvávání hyperamonémie, závažnosti edému mozku, klinickém stavu v době stanovení diagnózy, četnosti dalších metabolických atak. Obecně lze konstatovat, že nižší věk nástupu příznaků znamená větší riziko neurologických deficitů v pozdějším věku v podobě porušených neurokognitivních funkcí, psychomotorické retardace, epilepsie, kortikální slepoty, svalové hypotonie, postižení hrubé i jemné motoriky (15). Ani stanovení patogenní mutace nepomáhá k určení závažnosti OTCD, jelikož zcela neplatí korelát mezi genotypem a fenotypem choroby. Transplantace

jater představuje definitivní řešení pro pacienty s poruchami močovinového cyklu. Zlepšuje neurologickou prognózu a je doporučováno její časné provedení u dětí s OTCD a deficitem karbamoylfosfátsyntetázy trpících refrakterní hyperamonémií i přes příslušnou terapii (16).

## Závěr

Přestože se velká část jedinců s OTCD klinicky projeví již v novorozeneckém věku, je nutné myslet na tyto vzácnější poruchy při výše zmíněných příznacích i v pozdějším věku. Mnoho pacientů s OTCD a dalšími poruchami močovinového cyklu se může manifestovat později, než se dosud všeobecně předpokládalo. Správná diagnóza pak následně zajistí adekvátní léčbu.

Podpořeno grantem MZ ČR – RVO (FNBr65269705) a RVO VFN64165.

## LITERATURA

1. Keskinen P, Siitonen A, Salo M. Hereditary urea cycle diseases in Finland. *Acta Paediatr* 2008; 97: 1412–1419.
2. Balasubramaniam S, Rudduck C, Bennetts B, Peters G, Wilcken B, Ellaway C. Contiguous gene deletion syndrome in a female with ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2010; 99(1): 34–41.
3. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr* 2002; 140: 321–327.
4. Yamaguchi S, Brailey LL, Morizono H, Bale AE, Tuchman M. Mutations and polymorphisms in the human ornithine transcarbamylase (OTC) gene. *Hum Mutat* 2006; 27: 626–632.
5. Summer M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138(1): 30–39.
6. Caldovic L, Abdikarim I, Narain S, Tuchman M, Morizono H. Genotype-Phenotype Correlations in Ornithine Transcarbamylase Deficiency: A Mutation Update. *J Genet Genomics* 2015; 42(5): 181–194.
7. Walker V. Ammonia toxicity and its prevention in inherited defects of the urea cycle. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(9): 823–835.
8. Quental R, Azevedo L, Rubio V, Diogo L, Amorim A. Molecular mechanisms underlying large genomic deletion in urea ornithine transcarbamylase (OTC) gene. *Clin Genet* 2009; 75: 457–464.
9. Köllker S, Cazorla AG, Valayannopoulos V, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inher Metab Dis* 2015; 1–17.
10. Mathias RS, Kostiner D, Packman S. Hyperammonemia in urea cycle disorders: role of the nephrologist. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(5): 1069–1080.
11. Haeberle J, Boddaert N, Burlina A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 29–32.
12. Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med* 2007; 356: 2282–2292.
13. Brusilow SW. Arginine, an indispensable amino acid for patients with inborn errors of urea synthesis. *J Clin Invest* 1984; 74: 2144–2148.
14. Berry GT, Steiner RD. Long-term management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138: S56–S61.
15. Köllker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inher Metab Dis* 2015; 1–16.
16. Campeau PM, Pivalizza PJ, Miller G, et al. Early orthotopic liver transplantation in urea cycle defects: follow up of a developmental outcome study. *Mol Genet Metab* 2010; 100(suppl 1): S84–S87.