

## OCT

### **Wat is het defect:**

Ornithine Carbamyltransferase deficiëntie is een ureumcyclusdefect. De ureumcyclus verwijdert het zeer toxische ammoniak, dat geproduceerd wordt bij de afbraak van aminozuren (eiwitten), uit het lichaam. Deze levensnoodzakelijke stofwisselingscyclus neemt plaats in de lever. Het eindproduct ureum wordt uitgescheiden via de nieren in de urine.

Het OCT-gen ligt op het X-chromosoom. Een jongen die slecht één X-chromosoom heeft van zijn moeder, zal indien er een fout (mutatie) is in het OCT-gen, een ernstig ziektebeeld ontwikkelen met voedselweigering, braken, coma, convulsies en andere neurologische stoornissen vanaf de eerste levensweek, met vaak een slechte prognose.

### **Kliniek:**

Jongens hebben een ernstig hyperammoniëmie die vaak, ondanks alle therapeutisch ingrepen, fataal afloopt. Er zijn echter jongens beschreven die een minder ernstig ziektebeeld vertonen. Meisjes hebben twee X-chromosomen (1 van de moeder en 1 van de vader). Eén van deze chromosomen wordt in elke cel op een willekeurige manier functioneel uitgeschakeld (= lyonisatie), zodat elk meisje genetisch een mozaïek is. Aandoeningen die via het X-chromosoom worden overgeërfd komen aldus in meer of minder mate tot uiting afhankelijk van dit proces van lyonisatie. Zo komt het dat meisjes die drager zijn van een erfelijke aandoening op het X-chromosoom eveneens symptomen kunnen ontwikkelen (15-20%).

De symptomen die meisjes vertonen zijn enerzijds bepaald door lyonisatie en anderzijds door de ernst van de mutatie. Het kunnen milde symptomen zijn (hoofdpijn na het eten van een eiwitrijke maaltijd), over ernstige symptomen (braken, ketotische crisis, acetonemisch braken, convulsies, gedragsstoornissen, psychotische verschijnselen), tot een zeer ernstig ziektebeeld (bewustzijnsstoornis tot coma, dood) met een hoog risico peripartaal (kort na de partus). De hyperammoniëmie die episodisch optreedt geeft aanleiding tot hersenbeschadiging met vaak blijvende mentale retardatie. Episodes van 'decompensatie' kunnen uitgelokt worden door eiwitrijke maaltijden, stress en hormonale invloeden (premenstrueel, tijdens maandstonden, post-partum).

De diagnose wordt gesteld door bepaling van serum aminozuren (glutamine) en orootzuur/orotidine in de urine tijdens episodes van symptomen of door belasting met allopurinol dat de orootzuurexcretie bevordert door afremmen van de pyrimidines synthese. Bloed ammoniak waarden zijn doorgaans slechts episodisch, kortdurende en matig verhoogd zodat een normale nuchtere ammoniakwaarde geen diagnostische betekenis heeft. Een verhoogd glutamine in het aminozurenpatroon in bloed en/of urine duidt op een verhoogd ammoniakgehalte; citrulline en eventueel arginine kunnen verlaagd zijn en lysine verhoogd. Orootzuur is duidelijk verhoogd bij deze stofwisselingsstoornis en kan gebruikt worden om dragerschap aan te tonen. Het volgen van de nuchtere orootzuurexcretie in de urine is eveneens de beste parameter om te zien of de stofwisselingsstoornis onder dieet en eventuele

medicatie onder controle is. Een leverbiopsie om de overblijvende enzymactiviteit te meten, heeft zijn beperkingen bij meisjes als gevolg van de Lyonisatie en wordt doorgaans niet meer uitgevoerd. Op DNA kan men in ongeveer 80% de mutatie opsporen.

### **Behandeling:**

Symptomatische dragers dienen behandeld te worden. Een eiwitbeperkend dieet (1-1,5 g natuurlijke eiwitten/kg/dag) kan in regel reeds voldoende zijn. Vaak wordt L-citrulline bijgegeven om de ureumcyclus verder te laten draaien onder het defect. Bij ernstige ziektebeelden wordt continue natriumbenzoaat aan de behandeling toegevoegd om ammoniak op een alternatieve wijze uit het lichaam te verwijderen. Bij doorgedreven eiwitbeperking is suppletie met vitamines, sporeëlementen (zink, selenium) en L-carnitine noodzakelijk.

Levertransplantatie, en meer recent lever stamceltransplantatie, is een optie voor de behandeling van aangetaste jongens.

### **Genetica en voorkomen.**

X-gebonden recessief.

Meest voorkomend ureumcyclusdefect: 1:14.000 levend geboren.

Prenatale diagnostiek is mogelijk in chorionvlokken wanneer de mutatie gekend is. OCT-enzymactiviteit zou ook te meten zijn in chorionvlokken.