



## **Ornithine transcarbamylase deficiëntie**

### **Wat is ornithine transcarbamylase deficiëntie?**

Ornithine transcarbamylase deficiëntie is een aangeboren stofwisselingsziekte waarbij het lichaam het stofje ammoniak niet kan opruimen, waardoor er in het lichaam een overmaat aan ammoniak is waardoor allerlei problemen ontstaan.

### **Hoe wordt ornithine transcarbamylase deficiëntie ook wel genoemd?**

Ornithine transcarbamylase deficiëntie wordt ook wel afgekort als OTC syndroom. De term deficiëntie geeft aan dat kinderen een tekort hebben. Kinderen met ornithine transcarbamylase deficiëntie hebben een tekort aan het stofje ornithine transcarbamylase.

### **Hoe vaak komt ornithine transcarbamylase deficiëntie voor bij kinderen?**

Ornithine transcarbamylase deficiëntie is een zeldzame aandoening, het komt ongeveer bij één op de 20.000-40.000 pasgeboren kinderen voor. Waarschijnlijk zijn de mildere vormen van ornithine transcarbamylase deficiëntie lang niet allemaal bekend.

### **Bij wie komt ornithine transcarbamylase deficiëntie voor?**

Ornithine transcarbamylase deficiëntie is al vanaf de geboorte aanwezig. Wanneer er helemaal geen ornithine transcarbamylase meer wordt aangemaakt, ontstaan de eerste klachten meestal in de eerste dagen na de geboorte. Wanneer er nog wel een bepaalde hoeveelheid ornithine transcarbamylase wordt aangemaakt, dan kunnen de klachten ook pas op latere leeftijd ontstaan, bijvoorbeeld ook op volwassen leeftijd of soms zelfs pas op middelbare leeftijd.

De ziekte komt met name bij jongens voor, omdat de verantwoordelijke fout in het erfelijk materiaal voor deze ziekte op het X-chromosoom ligt. Dit komt omdat jongens maar één X-chromosoom hebben. Als deze afwijkend is, dan heeft deze jongen ornithine transcarbamylase deficiëntie. Meisjes hebben twee X-chromosomen. Wanneer één van deze X-chromosomen afwijkend is, krijgen deze kinderen wel enkele symptomen van ornithine transcarbamylase deficiëntie maar niet zo ernstig omdat ze ook nog een normaal X-chromosoom hebben.

### **Wat is de oorzaak van ornithine transcarbamylase deficiëntie?**

#### *Tekort enzym*

Kinderen met ornithine transcarbamylase deficiëntie missen een bepaald eiwit wat ornithine transcarbamylase wordt genoemd. Dit eiwit is een enzym. Een enzym is een stofje wat een bepaald stofje om kan zetten in een ander stofje. Op deze manier worden schadelijke stofjes door het lichaam afgebroken tot stofjes die niet meer schadelijk zijn en uitgeplast kunnen worden. Het enzym ornithine transcarbamylase zorgt er voor dat het schadelijke stofje ammoniak wordt afgebroken. Zonder dit enzym ontstaat er in het lichaam een overmaat aan ammoniak.

#### *Te veel ammoniak*

Kinderen met een ornithine transcarbamylase deficiëntie hebben een overmaat aan ammoniak in het lichaam. Deze overmaat aan ammoniak is schadelijk voor het lichaam. Vooral de hersenen kunnen niet goed tegen een overmaat aan ammoniak. Als gevolg van de overmaat aan ammoniak gaan de hersenen steeds minder goed functioneren en raken de hersenen beschadigd.



## *Hoeveelheid werkzaam enzym*

De ernst van het ziektebeeld hangt sterk samen met de hoeveelheid werkzaam enzym dat nog aanwezig is. Wanneer er helemaal geen werkzaam enzym meer aanwezig is, dan zal een ernstig ziektebeeld ontstaan, waarbij kinderen kort na de geboorte al klachten krijgen. Voor de geboorte hebben kinderen met een ornithine transcarbamylylase deficiëntie meestal geen overmaat aan ammoniak in hun bloed. Dit komt omdat de moeder via de placenta zorgt voor afbraak van ammoniak. Na de geboorte moeten de kinderen zelf zorgen dat het ammoniak wordt afgebroken en opgeruimd. Kinderen met een ornithine transcarbamylylase deficiëntie kunnen dit niet. Daarom wordt het ammoniak gehalte in het bloed steeds hoger en zullen steeds meer klachten ontstaan.

Kinderen die nog een beetje werkzaam enzym hebben, zullen vaak pas op latere leeftijd klachten krijgen. Sommige kinderen hebben dusdanig veel werkzaam enzym dat zij pas op volwassen leeftijd de eerste klachten krijgen.

Naast de hoeveelheid werkzaam enzym bepalen waarschijnlijk ook nog andere tot nu toe niet bekende factoren de beginleeftijd van de klachten.

## *Ureumcyclusdefect*

In het lichaam worden voortdurend stofjes aangemaakt en ook weer afgebroken. Bij de afbraak van eiwitten komt het stofje ammoniak vrij. Bij de afbraak van ammoniak zijn behalve het ornithine transcarbamylylase ook nog andere enzymen betrokken. De afbraak van ammoniak gebeurt met name in de lever. Het hele proces waarbij ammoniak wordt afgebroken wordt ureumcyclus genoemd. Ornithine transcarbamylylase zit in de lever in de zogenaamde mitochondrieën, een belangrijk onderdeel van alle lichaamscellen, dus ook van de levercellen.

Het enzym ornithine transcarbamylylase zorgt normaal voor de aanmaak van het stofje citrulline uit de stofjes ornithine en carbamylyfosfaat. In dit citrulline wordt ammoniak opgenomen. Wanneer er geen citrulline wordt aangemaakt, dan wordt er ook geen ammoniak opgenomen waardoor het ammoniak gehalte in het bloed stijgt.

## *Fout in erfelijk materiaal*

Het tekort aan ornithine transcarbamylylase ontstaat als gevolg van een fout in het erfelijk materiaal. De fout ligt op het zogenaamde X-chromosoom. Er zijn veel verschillende foutjes bekend op dit X-chromosoom die allemaal ornithine transcarbamylylase deficiëntie kunnen veroorzaken. De ernst van het ziektebeeld hangt ook samen met het type foutje op het erfelijk materiaal.

Ieder mens heeft 22 paar chromosomen en twee zogenaamde geslachtschromosomen. Er bestaan twee typen geslachtschromosomen, een X en een Y chromosoom. Meisjes hebben normaal gesproken twee X-chromosomen, jongens hebben een X en een Y-chromosoom. Ornithine transcarbamylylase deficiëntie wordt veroorzaakt door een fout op het X-chromosoom.

Jongens hebben maar een X-chromosoom, een fout op het X-chromosoom betekent dat zij de klachten zullen krijgen van het fragiele X-chromosoom.

Meisjes met ornithine transcarbamylylase deficiëntie hebben vaak een afwijkend X-chromosoom en een normaal X-chromosoom. Dit maakt dat zij minder en minder ernstige klachten kunnen hebben in vergelijking met jongens.

Het blijkt zo te zijn dat in elke lichaamscel maar een X-chromosoom wordt gebruikt.

Wanneer bij meisjes veel lichaamscellen gebruik maken van het afwijkende X-chromosoom, dan kunnen meisjes net zo veel klachten hebben als jongens. Wanneer de meeste lichaamscellen gebruik maken van het normale X-chromosoom kunnen meisjes in het geheel geen klachten hebben.



## *Niet overgeërfd*

De meeste kinderen met een ornithine transcarbamylase deficiëntie hebben de fout in het erfelijk materiaal niet overgeërfd. De fout is bij hen zelf ontstaan ergens na de bevruchting van de eicel met de zaadcel.

## **Wat zijn de symptomen van ornithine transcarbamylase deficiëntie?**

### *Sufheid*

Als gevolg van het verhoogde ammoniak gehalte in het bloed worden kinderen in de eerste uren en dagen na de geboorte steeds slomer en slaperiger. Ze huilen op een geprikkelde manier of huilen niet meer en worden niet wakker om te drinken. Geleidelijk aan worden de kinderen steeds moeilijker wekbaar, totdat ze op een gegeven moment niet meer wekbaar zijn en in coma raken. Wanneer nog steeds geen behandeling wordt gegeven, kunnen kinderen komen te overlijden.

Bij kinderen die pas op latere leeftijd de eerste klachten krijgen, verloopt het ziektebeeld op ongeveer dezelfde wijze, kinderen worden in korte tijd steeds suffer en uiteindelijk comateus.

### *Inspanning en ziekte*

Tijdens heftige inspanning of tijdens een koortsende ziekte worden veel eiwitten in het lichaam afgebroken. Daardoor wordt er ook veel ammoniak aangemaakt wat opgeruimd moet worden. Dit zijn momenten waarop kinderen met nog een bepaalde hoeveelheid restenzym in de problemen komen.

### *Snelle ademhaling*

Kinderen met een verhoogd ammoniak gehalte in het bloed ademen vaak snel en zwaar. Wanneer het ammoniak gehalte ernstig verhoogd is, kunnen kinderen ook lange adempauzes krijgen. Dit kan levensbedreigend worden.

### *Lage lichaamstemperatuur*

Kinderen met een ornithine transcarbamylase deficiëntie hebben moeite met het regelen van hun lichaamstemperatuur. Vaak hebben zij last van ondertemperatuur.

### *Slapheid*

Ook worden kinderen met een ornithine transcarbamylase deficiëntie steeds slapper in hun spieren. Ze moeten goed ondersteund worden als ze worden opgetild. Door deze slapheid hebben kinderen moeite om hun hoofdje overeind te houden.

Later kan deze slapheid juist overgaan in stijfheid van de spieren. Kinderen worden dan spastisch. Dit zal hen beperkingen in de bewegingsmogelijkheden. Het zal van de ernst van deze spierstijfheid afhangen of kinderen in staat zullen zijn om te leren rollen, zitten, staan of lopen.

### *Hoofdpijn*

Kinderen met een milde vorm van ornithine transcarbamylase deficiëntie hebben vaak last van hoofdpijn wanneer zij een eiwitrijke maaltijd hebben gegeten. In vlees en peulvruchten zitten bijvoorbeeld veel eiwitten.

### *Misselijkheid en braken*

Ook hebben kinderen met verhoogde ammoniakwaarden in het bloed vaak last van misselijkheid en braken. Ook hebben kinderen vaak slechte eetlust.



## *Lever*

Bij een deel van de kinderen is de lever licht vergroot.

## *Verwardheid*

Wanneer het ammoniakgehalte in het bloed verhoogd is, kunnen kinderen erg verward raken. Ze weten dan niet goed waar ze zijn en zien ook vaak mensen en voorwerpen die niet echt aanwezig zijn.

## *Epilepsieaanvallen*

Kinderen met een verhoogd ammoniak gehalte in het bloed kunnen last krijgen van epilepsie aanvallen. Verschillende soorten aanvallen kunnen voorkomen.

## *Ontwikkelingsachterstand*

Kinderen met een hersenbeschadiging als gevolg van een verhoogd ammoniakgehalte hebben meestal een ontwikkelingsachterstand. Zij ontwikkelen zich trager dan hun leeftijdsgenoten. Welke ontwikkelingsmogelijkheden een kind zal hebben, hangt sterk af van de mate van hersenbeschadiging. De ontwikkelingsachterstand is zowel op het gebied van bewegen, als het praten en het contact maken met de mensen in de omgeving.

## *Trillen van de armen en benen*

Kinderen met een hersenbeschadiging als gevolg van een verhoogd ammoniak gehalte, kunnen last hebben van trillende armen en benen. Ze hebben moeite hun bewegen vloeiend te laten verlopen, de bewegingen zijn vaak schokkerig. Wanneer kinderen kunnen lopen, dan bemoeilijkt dit het lopen.

## *Haar*

Kinderen met een ornithine transcarbamylase deficiëntie hebben vaak breekbaar haar.

## *Huid*

Op de huid kunnen bepaalde verkleuringen voorkomen.

## **Hoe wordt de diagnose ornithine transcarbamylase deficiëntie gesteld?**

### *Verhaal en onderzoek*

Op grond van het verhaal van een kort na de geboorte suffer wordende baby kan worden vermoed dat er sprake is van een stofwisselingsziekte. Er zal nader onderzoek moeten gebeuren om te achterhalen om welke stofwisselingsziekte het gaat.

### *Bloedonderzoek*

Het bloed van kinderen met een ornithine transcarbamylase deficiëntie bevat een overmaat aan het stofje ammoniak. Bij kinderen met een milde vorm van ornithine transcarbamylase deficiëntie is het ammoniak alleen verhoogd na een eiwitrijke maaltijd, heftige inspanning of tijdens een koortsende ziekte en niet op andere momenten.

Ook kunnen in het bloed de stofjes ornithine, alanine en glutamine verhoogd zijn, terwijl het stofje citrulline verlaagd is.

### *Urine onderzoek*

In de urine van kinderen met ornithine transcarbamylase deficiëntie is vaak het stofje orootzuur verhoogd. Dit stofje wordt aangemaakt wanneer er een overmaat is aan ornithine.



## *MRI-scan*

Wanneer er een MRI-scan van de hersenen gemaakt wordt, is daar vaak op te zien dat de hersenen gezwollen zijn.

## *Oogarts*

De oogarts ziet bij kinderen met een ornithine transcarbamylase deficiëntie vaak gezwollen oogzenuwen in het netvlies. Dit is het gevolg van verhoogde druk in het hoofd bij de hersenbeschadiging.

## *Leverbiopt*

Het is mogelijk om een klein stukje uit de lever te halen, om hierin aan te tonen dat het enzym ornithine transcarbamylase mist om hiermee de diagnose te bevestigen. Dit is een ingrijpende ingreep die alleen wordt verricht, wanneer het op een andere manier niet mogelijk is om de diagnose te stellen.

## *Erfelijkheidsonderzoek*

Met behulp van bloedonderzoek kan vaak het foutje in het erfelijk materiaal worden opgespoord. Het lukt momenteel bij vier van de vijf kinderen met een ornithine transcarbamylase deficiëntie om de fout in het erfelijk materiaal op te sporen.

## *EEG*

Wanneer kinderen met ornithine transcarbamylase deficiëntie epileptische aanvallen krijgen zal vaak een EEG (hersensfilmpje) gemaakt worden. Op het EEG is bij kinderen met ornithine transcarbamylase deficiëntie epileptische activiteit te zien. Het EEG-patroon is niet specifiek voor ornithine transcarbamylase deficiëntie maar kan bij meerdere ziektes gezien worden.

## **Hoe wordt ornithine transcarbamylase deficiëntie behandeld?**

### *Snelle herkenning*

Sneller herkenning van ornithine transcarbamylase deficiëntie is erg belangrijk om verdergaande schade te voorkomen.

### *Dieet*

Kinderen met een ornithine transcarbamylase deficiëntie krijgen een speciaal dieet waarin weinig eiwitten zitten en juist veel vetten. Ammoniak ontstaat namelijk bij de afbraak van bepaalde eiwitten. Op deze manier wordt geprobeerd om te voorkomen dat er ammoniak wordt aangemaakt in het lichaam.

### *Medicijnen*

Het medicijn natriumbenzoaat bindt aan ammoniak en zorgt er voor dat het ammoniak op een ander manier in het lichaam afgebroken kan worden, zonder dat het enzym ornithine transcarbamylase hiervoor nodig is. Ook het stofje arginine en natriumfenylacetaat kunnen op deze manier helpen om het ammoniak gehalte in het bloed te verlagen. Deze medicijnen worden via een infuus gegeven in acute situaties en laten in tabletvorm gegeven worden. Ook wordt het stofje citrulline vaak toegediend omdat kinderen met een ernstig te kort aan ornithine transcarbamylase dit niet zelf kunnen maken. Ook krijgen kinderen vaak nog andere onderdelen van eiwitten toegediend omdat ze die zelf niet goed kunnen aanmaken.

### *Dialyse*

Bij kinderen met een ernstig verhoogd ammoniak gehalte in het bloed, kan dialyse van het bloed helpen om het ammoniak gehalte in het bloed weer te verlagen.



## *Levertransplantatie*

Een klein deel van de kinderen komt in aanmerking voor een levertransplantatie. De nieuwe lever heeft geen tekort aan ornithine transcarbamylyase. Nieuwe levers zijn echter schaars. Alleen kinderen met nog weinig schade aan hun hersenen kunnen op de wachtlijst komen voor een nieuwe lever. Het kan dan nog vele jaren duren voordat een nieuwe lever beschikbaar is.

## *Diëtiste*

Kinderen met een ornithine transcarbamylyase deficiëntie worden nauw begeleid door een diëtiste die een voor hen op maat gemaakt dieet maakt. Er zal vaak en frequent overleg nodig zijn met de diëtiste omdat kinderen in de groei zijn en hun energiebehoeften voortdurend variëren. Er moet telkens voor gezorgd worden dat kinderen voldoende energie kunnen halen uit vetten en koolhydraten, zodat ze niet hun eigen spiereiwitten gaan afbreken waardoor er weer ammoniak ontstaat. Dit luister erg nauw.

## *Arts metabole ziekten*

Kinderen met een ornithine transcarbamylyase deficiëntie zullen ook nauw begeleid worden door een kinderarts met veel ervaring met stofwisselingsziekten. Stofwisselingsziekten worden ook wel metabole ziekten genoemd.

## *Fysiotherapie , Ergotherapie , Revalidatiearts*

Een fysiotherapeut kan helpen om zo lang mogelijk en zo goed mogelijk in beweging te blijven.

De ergotherapeut en/of revalidatiearts kunnen behulpzaam zijn bij hulpmiddelen thuis die de verzorging van het kind vergemakkelijken.

## *Logopedie*

Een logopedist kan helpen bij het stimuleren van de taalontwikkeling. Ook kan de logopediste andere manieren van communiceren aanbieden zoals bijvoorbeeld met plaatjes of met behulp van gebaren. Daarnaast kan de logopedist adviezen geven bij de slik- en of voedingsproblemen

## *Spierstijfheid*

De spierstijfheid van kinderen met de ziekte van Wilson kan verbeteren met behulp van medicijnen.

## *Epilepsie*

Met behulp van medicijnen wordt geprobeerd epileptische aanvallen zo veel mogelijk te voorkomen.

## *Voedingsproblemen.*

Wanneer zelf eten en drinken niet meer lukt kan het kind gevoed worden via een sonde door de neus of direct in de maag (PEG-sonde).





## *Infecties*

Infecties kunnen behandeld worden met antibiotica, soms kan een lage dosis antibiotica helpen om infecties te voorkomen.

## *Begeleiding*

Het hebben van een kind met een ornithine transcarbamylase deficiëntie is ingrijpend en vraagt veel zorg. Een maatschappelijk werkende of een psycholoog kan ouders en kinderen begeleiden in het omgaan met deze ziekte. Via de Nederlandse vereniging van stofwisselingsziekten of door het plaatsen van een oproepje op het forum van deze site, kunnen ouders en kinderen in contact komen met andere ouders die een kind hebben met ornithine transcarbamylase deficiëntie of met een ander stofwisselingsziekte.

## **Wat betekent ornithine transcarbamylase deficiëntie voor de toekomst?**

### *Tijdstip diagnose*

De toekomst van kinderen met een ornithine transcarbamylase deficiëntie hangt erg af van het tijdstip waarop de diagnose wordt gesteld en een behandeling wordt ingezet. Hoe vroeger deze ziekte herkend wordt hoe minder schade er al ontstaan is. Vaak ontstaan in korte tijd zo veel symptomen dat kinderen al veel schade hebben opgelopen op het moment van de diagnose. Met behulp van de behandeling wordt geprobeerd om zo veel mogelijk nieuwe schade te voorkomen. Daarvoor is het heel belangrijk dat het dieet nauwkeurig wordt opgevolgd en de medicijnen op tijd worden ingenomen.

### *Overlijden*

Wanneer kinderen met een volledige ornithine transcarbamylase deficiëntie geen behandeling krijgen, dan zal het merendeel van de kinderen binnen de eerste weken na de geboorten komen te overlijden. Kinderen die op tijd een behandeling krijgen, maar al wel ernstige hersenschade hebben opgelopen, hebben een verhoogde kans om ook op jonge leeftijd te komen overlijden als gevolg van complicaties zoals een longontsteking.

### *Handicap*

De meeste kinderen met een ornithine transcarbamylase deficiëntie zullen in meer of minder mate een hersenbeschadiging hebben opgelopen en daardoor handicaps hebben. De ernst van deze handicaps hangt af van het tijdstip waarop de behandeling is ingezet. Deze handicaps zijn vaak blijvend. Met de behandeling wordt geprobeerd zo veel mogelijk nieuwe schade te voorkomen, maar dit is niet altijd volledig mogelijk.

### *Latere leeftijd*

Jongens die pas op latere leeftijd klachten krijgen en vrouwen die draagster zijn, kunnen erg mild verlopende ziektebeelden hebben. Zij kunnen een redelijk normaal leven leiden, mits ze zich goed aan bepaalde eet- en inspanningsregels houden.

## **Hebben broertjes en zusjes een verhoogde kans om ook ornithine transcarbamylase deficiëntie te krijgen?**

Ornithine transcarbamylase deficiëntie is een erfelijke aandoening. Ornithine transcarbamylase deficiëntie wordt veroorzaakt door een fout in het erfelijke materiaal van het X-chromosoom. Een vader met ornithine transcarbamylase deficiëntie kan deze fout doorgeven aan zijn dochters, maar niet aan zijn zoons omdat een zoon van zijn vader het Y-chromosoom krijgt. De meeste mannen met ornithine transcarbamylase deficiëntie zullen gezien hun beperkingen zelf geen kinderen krijgen.



Een moeder die draagster is van ornithine transcarbamylase deficiëntie kan deze fout doorgeven aan haar zoons of aan haar dochters. Haar zoons en dochters hebben 50% kans om het afwijkend X-chromosoom en daarmee ornithine transcarbamylase deficiëntie te krijgen. Broertjes of zusjes van een kind met ornithine transcarbamylase deficiëntie hebben dan ook een vergrote kans om ook ornithine transcarbamylase deficiëntie te krijgen. Een klinisch geneticus kan hier meer informatie over geven.

De fout in het erfelijk materiaal hoeft niet overgeërfd te zijn, maar kan ook bij het kind zelf ontstaan zijn. In dat geval hebben broertjes en zusjes geen vergrote kans om ook zelf deze ziekte te krijgen.

Tijdens een nieuwe zwangerschap kan door middel van een vlokcentest of een vruchtwaterpunctie onderzocht worden of de baby ook deze chromosoomafwijking heeft die past bij ornithine transcarbamylase deficiëntie

## Links

[www.vks.nl](http://www.vks.nl)

(Nederlandse vereniging van stofwisselingsziekten)

## Referenties

1. Brunetti-Pierri N, Clarke C, Mane V, Palmer DJ, Lanpher B, Sun Q, O'Brien W, Lee B. Phenotypic correction of ornithine transcarbamylase deficiency using low dose helper-dependent adenoviral vectors. *J Gene Med.* 2009;10:890-6
2. Tuchman M, Lee B, Lichter-Konecki U, Summar ML, Yudkoff M, Cederbaum SD, Kerr DS, Diaz GA, Seashore MR, Lee HS, McCarter RJ, Krischer JP, Batshaw ML; Urea Cycle Disorders Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. Cross-sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States. *Mol Genet Metab.* 2008;94:397-402.
3. Smith W, Kishnani PS, Lee B, Singh RH, Rhead WJ, Sniderman King L, Smith M, Summar M. Urea cycle disorders: clinical presentation outside the newborn period. *Crit Care Clin.* 2005;21S9-17.

Laatst bijgewerkt: 24 september 2008

Auteur: J.H. Schieving