

Ornithintranscarbamylase-Defekt (OTC-Mangel)

E. Mönch

Der angeborene Defekt der Ornithintranscarbamylase (OTC) ist die häufigste Störung des Harnstoffzyklus. Der Harnstoffzyklus stellt den Hauptmechanismus dar mit dem der Körper überflüssigen Stickstoff in Form von Harnstoff ausscheiden kann. Die mitochondriale Ornithintranscarbamylase ist ein Enzym, das Carbamylphosphat mit Ornithin zu Citrullin koppelt. Es ist der dritte Schritt in der Harnstoffsynthese.

Der Genlocus der Ornithintranscarbamylase liegt auf dem X-Chromosom (Xp11.4). Der Defekt wird deshalb geschlechtsgebunden vererbt. Er tritt mit einer Häufigkeit von etwa 1: 14.000 auf. Mehr als 300 Mutationen des OTC-Gens sind bekannt.

Bei der Störung der OTC ist der Harnstoffzyklus blockiert, welches sich in erster Linie in einer schweren Hyperammonämie und nachfolgend z.B. als lebensbedrohliche Enzephalopathie äußert. Carbamylphosphat wird nicht mehr in ausreichender Menge an Ornithin gekoppelt, d.h. die Synthese von Citrullin ist reduziert. Überschüssiges Carbamylphosphat wird teilweise zu Orotsäure (Orotat) verstoffwechselt und mit dem Urin ausgeschieden.

Klinische Zeichen des OTC-Mangels sind ausnahmslos mit der Hyperammonämie assoziiert und eher unspezifisch: Nahrungsverweigerung (Spucken, Erbrechen), Lethargie, Apathie, Koma, Atmungsstörungen (z. B. Tachypnoe), Muskelhypotonie, Thermolabilität (Hypo- oder Hyperthermie), zerebrale Krampfanfälle, Multiorganversagen, Etwa 50% der OTC-Defekte manifestieren sich im Neugeborenenalter. Mildere Formen können aber auch erstmals im Erwachsenenalter auffällig werden.

Typische Laborparameterveränderungen sind: Hyperammonämie, Erhöhung bes. von Glutamin und Alanin im Blut, Citrullin (Arginin und Harnstoff) niedrig, Vermehrung von Orotat im Urin.

Behandlung mit:

Diät: Reduktion der Eiweißzufuhr ev. unter Einsatz von Gemischen mit essenziellen Aminosäuren

Medikamente:

Arginin zur Stimulierung der N-Acetylglutamat-Synthetase, als Substrat für die Harnstoffsynthese und zur Proteinsynthese.

Na-Benzoesäure zur Bindung von Glycin (eine Aminogruppe) und Ausscheidung mit dem Urin als Hippurat.

Na-Phenylbutyrat (oder -acetat) zur Bindung von Glutamin (2 Aminogruppen) und Ausscheidung von Phenylbutyrylglutamin mit dem Urin.

Unspezifische Therapie der zur Senkung der Ammoniakkonzentrationen im Blut: forcierte Diurese, Hemofiltration oder -dialyse, Änderung des Stuhl-pH durch Gabe von Lactulose (Geringere Ammoniakresorption aus dem Darm).

Bei der Ernährung sind katabole Zustände mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln zu vermeiden!

Gabe von Valproat ist kontraindiziert!

Therapiekontrolle bei Patienten mit gelegentlichen Hyperammonämie mindestens alle 3 Monate (Bestimmung von Ammoniak, freie Aminosäuren im Blut, Transaminasen, Ausscheidung von Orotat mit dem Urin).

1 x jährliche Kontrolle bei Patienten ohne Hyperammonämie (z.B. symptomlose Heterozygote).

Einen Neugeborenencreeningtest auf OTC-Defekt gibt es mangels eines Schlüsselparameters nicht.

Literatur: Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, Karall D, Martinelli D, Crespo PS, Santer R, Servais A, Valayannopoulos V, Lindner M, Rubio V, Dionisi-Vici C (2012) Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis. 7:32 - 62

<http://www.ijrd.com/content/7/1/32>

Klassifikation nach ICD-10: E72.2 Störungen des Harnstoffzyklus