

BÖLÜM 77

ÜRE DÖNGÜSÜ BOZUKLUKLARI

Hüseyin BİLGİN¹
Şahin ERDÖL²

TANIM

Üre döngüsü Krebs ve Hanseleit tarafından ilk olarak 1932 yılında tanımlanmıştır.¹ Atık nitrojenin vücuttan uzaklaştırılması için gerekli olan bu döngü karaciğerde periportal hepatositlerde gerçekleşmektedir. Üre döngüsünde toksik olan amonyak detoksifiye edilerek suda çözünebilir bir madde olan üreye dönüşür.² Ayrıca endojen ornitin, sitrülün ve arjinin sentezi sağlanır.

ETİYOLOJİ

Üre döngüsünde altı enzim ve iki taşıyıcı protein görev almaktadır.³ Bunlar N-asetilglutamat Sentetaz (NAGS), Ornitin Transkarbamilaz (OTC), Karbamoil Fosfat Sentetaz (CPS-1), Arjininosüksinat Liyaz (ASL), Arjininosüksinat Sentetaz (ASS) ve Arjinaz (ARG-1) enzimleridir. NAGS enzimi üre döngüsü enzimi olmakla beraber, CPS-1 enziminin kofaktörü olan N-Asetil glutamat sentezini sağladığı için bu döngü içerisinde kabul edilmektedir. ASS, ASL ve ARG-1 enzimleri sitozolik, NAGS, CPS-1 ve OTC enzimleri de mitokondriyal yerleşimlidir. Ornitin translokaz (ORNT1) ve sitrinde taşıyıcı proteinlerdir. Bu taşıyıcı proteinler mitokondri iç membranında bulunmaktadır.

Amonyak ilk olarak mitokondride, iki adenozin trifosfatın kullanıldığı bir reaksiyona girer ve böylelikle karbamoil fosfat molekülü oluşur. Bu reaksiyonu katalizleyen CPS-1 enzimi üre döngüsünün hız kısıtlayıcı basamağıdır. Glutamat ve asetil KoA moleküllerinden NAGS enzimi aracılığıyla N-Asetil glutamat oluşmaktadır. N-Asetil glutamat CPS-1 enziminin allosterik kofaktörüdür. Karbamoil fosfat molekülü ornitin ile birleşerek sitrülünü oluşturur. Bu reaksiyonu OTC katalize etmektedir. OTC geni (SLC25A15) X kromozomunda lokalizedir ve OTC eksikliği X'e bağlı olarak kalıttır. Diğer üre döngüsü bozuklukları (UCD) ise otozomal resesif geçişlidir. En sık görülen üre döngüsü bozukluğu OTC eksikliğidir. Kızlarda diğer X kromozomunun inaktivasyon durumuna göre hastalık asemptomatikten, ağır forma kadar değişkenlik göstermektedir. Sitrülün daha sonra sitoplazmaya geçerek, aspartat ile reaksiyona girer ve arjininosüksinat oluşur. Arjininosüksinat bileşiği arjininosüksinat liyaz enzimi aracılığıyla arjinin ve fumarata parçalanır. Arjinin arjinaz enzimi aracılığıyla ornitine parçalanır ve üre molekülü açığa çıkar. Ornitin daha sonra ornitin-sitrülün taşıyıcısı aracılığıyla mitokondriye girer ve döngü tamamlanmış

¹ Uzm. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma BD., hubilgin@hotmail.com

² Doç. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma BD., sahinerdol@gmail.com

tedavisinde gen tedavisinin rolü bulunmamaktadır, bu konudaki araştırmalar devam etmektedir.

Prognoz

UCD'nin mortalite ve morbidite oranları oldukça yüksektir.³⁵ Erken dönemde tanı alan ve tedavi edilen hastalarda mortalitenin azaldığı ve nörolojik tutulum riskinin daha düşük olduğu düşünülmektedir. Bir araştırmada yenidoğan başlangıçlı formlarında %90, geç başlangıçlı formlarda ise %28 oranında nörolojik defisit geliştiği bildirilmiştir.³⁵ Prognoz hastalığın başlangıç yaşı, amonyağın artış düzeyine ve amonyak toksisitesine maruziyet süresine bağlıdır. Ayrıca hastalarda görülen atak sıklığı da prognozu etkilemektedir. Hastalarda izlemde gelişme geriliği, mental retardasyon, öğrenme güçlüğü, konuşma geriliği, dikkat eksikliği, karaciğer tutulumu, konvülsiyon ve serebral palsi gelişebilmektedir.²⁸ Arjinaz eksikliği olan hastalarda progresif spastik parapleji gelişme riski yüksektir.

Mitokondriyel enzim eksiklikleri, sitozoldeki enzim eksikliklerine göre daha ağır bir seyir göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Krebs HA, Henseleit K. Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. *Klin Woche*. 1932;ume 11(Issue 18):757-759.
2. Matsumoto S, Häberle J, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F, Nakamura K. Urea cycle disorders-update. *J Hum Genet*. 2019 Sep;64(9):833-847.
3. Häberle J, Rubio V. Disorders of the Urea Cycle and Related Enzymes. In: Saudubray JM., Baumgartner MR., Walter J. (eds) *Inborn Metabolic Diseases*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2016. p. 295-308.
4. Braissant O. Current concepts in the pathogenesis of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2010;100 Suppl 1:3-12.
5. Stone WL, Basit H, Jaishankar GB. Urea Cycle Disorders. 2021 Jan 24. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
6. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, et al. Network for Intoxication Type Metabolic Diseases. Electronic address hwe-ioeip, Members of the Urea Cycle Disorders Consortium. Electronic address hreueu: The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2013, 110:179-180.
7. Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr*. 1996; 43:127-170.
8. Nettesheim S, Kölker S, Karall D, et al. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS); European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD); Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED); Austrian Metabolic Group; Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU). Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders -cross-border surveillance in Germany, Austria and Switzerland. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Jun 15;12(1):111.
9. Nagata N, Matsuda I, Oyanagi K. Estimated frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. *Am J Med Genet*. 1991;39:228-9.
10. Keskinen P, Siitonen A, Salo M. Hereditary urea cycle diseases in Finland. *Acta Paediatr*. 2008;97:1412-9.
11. Ah Mew N, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea Cycle Disorders Overview. 2003 Apr 29 [updated 2017 Jun 22]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
12. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics*. 1998; 102:E69.
13. Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr*. 2001; 138:30-39.
14. Maestri NE, Lord C, Glynn M, Bale A, Brusilow SW. The phenotype of ostensibly healthy women who are carriers for ornithine transcarbamylase deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 1998; 77:389-97.
15. Serrano M, Martins C, Pérez-Dueñas B, et al. Neuropsychiatric manifestations in late-onset urea cycle disorder patients. *J Child Neurol*. 2010; 25:352-358.
16. Arn PH, Hauser ER, Thomas GH, Herman G, Hess D, Brusilow SW. Hyperammonemia in women with a mutation at the ornithine carbamoyltransferase locus. A cause of postpartum coma. *N Engl J Med*. 1990; 322:1652-5.
17. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis*. 2019 Nov;42(6):1192-1230.
18. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35:603-11.
19. Scaglia F, Brunetti-Pierri N, Kleppe S, et al. Clinical consequences of urea cycle enzyme deficiencies and potential links to arginine and nitric oxide metabolism. *J Nutr*. 2004; 134:2775-2782.

20. Hudak ML, Jones MD Jr, Brusilow SW. Differentiation of transient hyperammonemia of the newborn and urea cycle enzyme defects by clinical presentation. *J Pediatr*. 1985; 107: 712-719.
21. Summar ML, Barr F, Dawling S, et al. Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin*. 2005; 21:1-8.
22. Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr*. 2008;97: 1420-1425
23. Tuchman M, Georgieff MK. Transient hyperammonemia of the newborn: a vascular complication of prematurity?. *J Perinatol*. 1992;12: 234-236.
24. Lee B, Diaz GA, Rhead W, et al. Glutamine and hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2016; 117:27-32.
25. Kline JJ, Hug G, Schubert WK, Berry H. Arginine deficiency syndrome. Its occurrence in carbamyl phosphate synthetase deficiency. *Am J Dis Child*. 1981; 135:437-442.
26. Nassogne MC, Héron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2005; 28:407-414.
27. Singh RH. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30:880-887.
28. Berry GT, Steiner RD. Long-term management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr*. 2001; 138:56-60.
29. Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, et al. Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis*. 2012; 35:777-785.
30. Whittington PE, Alonso EM, Boyle JT, et al. Liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*. 1998;21(Suppl 1):112-118.
31. Noujaim HM, Mayer DA, Buckles JA, et al. Techniques for and outcome of liver transplantation in neonates and infants weighing up to 5 kilograms. *J Pediatr Surg*. 2002;37:159-164.
32. Lee B, Dennis JA, Healy PJ, et al. Hepatocyte gene therapy in a large animal: a neonatal bovine model of citrullinemia. *Proc Natl Acad Sci*. 1999;96:3981-3986.
33. Cunningham SC, Kok CY, Dane AP, et al. Induction and prevention of severe hyperammonemia in the spfash mouse model of ornithine transcarbamylase deficiency using shRNA and rAAV-mediated gene delivery. *Mol Ther*. 2011;19:854-859.
34. Raper SE, Yudkoff M, Chirmule N, et al. A pilot study of in vivo liverdirected gene transfer with an adenoviral vector in partial ornithine transcarbamylase deficiency. *Hum Gene Ther*. 2002;13:163-175.
35. Uchino T, Endo F, Matsuda I. Neurodevelopmental outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis*. 1998; 21 Suppl 1:151-159.