

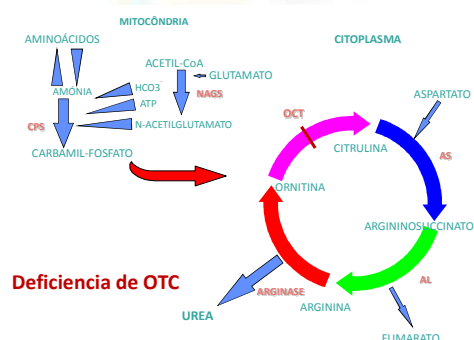
DEFICIÊNCIA DE ORNITINA TRANSCARBAMILASE

O QUE É A DEFICIÊNCIA DE ORNITINA TRANSCARBAMILASE (OTC)?

A OTC é a terceira enzima do CU, cuja única atividade se expressa no fígado e, em muito menor proporção, no duodeno. A deficiência de atividade de OTC interfere na função do ciclo da ureia, provocando hiperamoniémia. É um dos defeitos mais frequente e grave, especialmente no sexo masculino.

PORQUE É QUE A DEFICIÊNCIA DE OTC TEM CARACTERÍSTICAS ESPECIAIS?

Porque é provocada por mutações no gene *OTC*, localizado no cromossoma X. Isto determina que tanto a hereditariedade, que está ligada ao cromossoma X, como a expressão clínica, têm características diferentes, em general, em homens e mulheres.



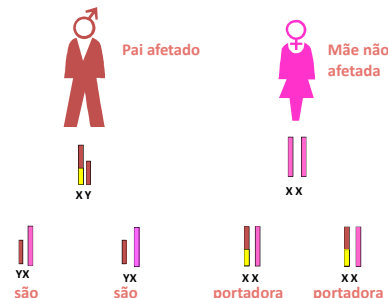
Se transmite a mutação ao seu **filho**, transferindo o cromossoma X mutado, este sofrerá da doença, já que só possui um cromossoma X e, por sua vez, contém o gene *OTC* mutado.

Se transmite a mutação à sua **filha**, que possui dois cromossomas X, esta se transformará numa portadora, capaz de transmitir o gene mutado. Ou seja, 50% das suas filhas serão portadoras e 50% dos seus filhos serão afetados pela deficiência de OTC.

Existem também **mutações espontâneas**, não transmitidas por via materna.

Se o **pai** possui uma mutação bastante leve que o permita procriar, só a transmitirá às suas filhas (100% das filhas serão portadoras), juntamente com o seu cromossoma X, sendo todos os seus filhos homens sãos.

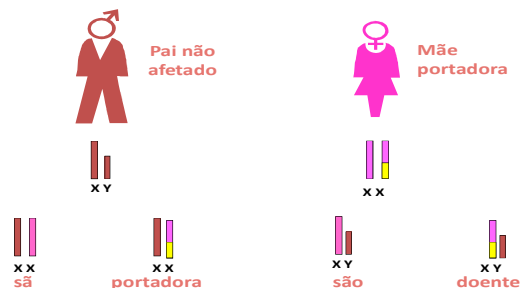
Herança ligada ao sexo



COMO É QUE SE HERDA A DEFICIÊNCIA EM OTC?

Se a mãe é **portadora** de uma mutação no gene *OTC*, pode ou não sofrer os efeitos da deficiência enzimática.

Herança ligada ao sexo



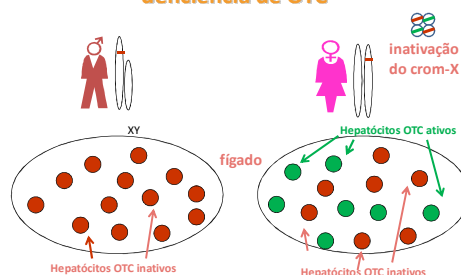
COMO SE MANIFIESTA CLINICAMENTE A DEFICIÊNCIA DE OTC?

O **filho homem possui um só cromossoma X**, herdado da sua mãe, já que o seu pai lhe terá transmitido um cromossoma Y, que determina o seu sexo masculino.

Se o gene *OTC* localizado no cromossoma X contém uma mutação, como só tem um, a atividade enzimática da proteína OTC resultante será mais ou menos deficiente, dependendo da severidade da mutação.

Em geral, os rapazes manifestam uma forma neonatal grave da doença, embora possa haver alguns casos mais leves causados por mutações menos severas.

Herança ligada ao cromossoma X na deficiência de OTC



A rapariga possui dois cromossomas X, um herdado do seu pai e um da sua mãe. Se um deles está mutado, a rapariga deverá ter cerca de 50% de atividade enzimática residual de OTC.

Porém, nas primeiras etapas de desenvolvimento, um dos dois cromossomas X se inativa aleatoriamente, podendo ser o que contem o gene *OTC* mutado ou o normal.

Todas as células que derivam de cada uma de elas, terão as mesmas características (mutadas ou normais). Isto determina que a deficiência de OTC se manifestará mais ou menos no fígado (órgão onde se expressa a OTC) e a rapariga mostrará mais ou menos sintomas de acordo com a percentagem de células hepáticas (hepatócitos) com o cromossoma X com a mutação ativa.

Pode ser assintomática ou mostrar sintomatologia variável, que se manifeste na infância, adolescência ou na idade adulta ou mesmo uma intoxicação aguda grave no período neonatal se a expressão da enzima *OTC* mutada for massiva no fígado.

Nas mulheres são mais frequentes as **formas crónicas leves**, com alguma sintomatologia neurológica (atraso mental, ataxia, irritabilidade, agressividade, confusão, alucinações), digestiva (anorexia, intolerância às proteínas) e hepática, ou formas quase assintomáticas.

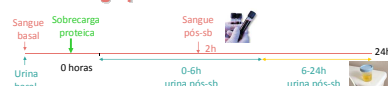
COMO SE DIAGNOSTICA A DEFICIÊNCIA DE OTC?

Com base na suspeita clínica, a determinação da amónia, aminoácidos e ácido orótico permitem o diagnóstico nos períodos de descompensação. As alterações bioquímicas podem não ser óbvias nas mulheres portadoras em condições basais.

Assim, são necessárias **provas dinâmicas** (teste de sobrecarga proteica, teste de sobrecarga de alopurinol) para provocar uma certa descompensação controlada que permita o diagnóstico.

Provas funcionais:

Sobrecarga proteica



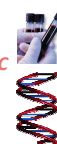
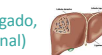
Sobrecarga de alopurinol



A confirmação realiza-se mediante o estudo enzimático em biópsia hepática ou duodenal (únicos tecidos em que se expressa a OTC) e confirmação genética, que permite o aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal.

Confirmação do defeito de OTC

- **Atividade enzimática OTC:** Fígado, mucosa intestinal (biópsia duodenal)
- **Estudo molecular do gen *OTC***



COMO SE TRATA A DEFICIÊNCIA DE OTC?

Trata-se da mesma forma que os outros defeitos do ciclo da ureia.

É importante o diagnóstico das mulheres portadoras, Apesar de poderem permanecer sem sintomas ao longo da sua vida, estes podem manifestar-se subitamente, provocados por períodos catabólicos (intercorrências, intervenções cirúrgicas, parto), colocando em perigo de vida as portadoras não diagnosticadas.

Coordenação de Tradução

Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, Espanha
Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org
© Hospital Sant Joan de Déu. Os direitos reservados.