

Anna Commone¹, Giorgia Olivieri¹, Francesca Romana Lepri², Sara Cairoli¹, Antonio Novelli², Barbara Siri¹, Alessandra Liguori¹, Silvia Bernabei³, Carlo Dionisi-Vici¹

¹U.O.C. e Unità di Ricerca Malattie Metaboliche; ²U.O.C. e Unità di Ricerca Genetica Medica; ³Divisione di Nutrizione Artificiale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS-Roma

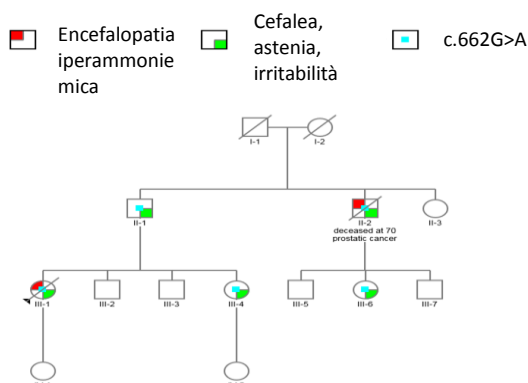
INTRODUZIONE

Il deficit di Ornitina transcarbamilasi (OTCD) è causato da mutazioni nel gene *OTC* e, diversamente da altri disturbi del ciclo dell'urea, è ereditato con modalità X-linked. Sinora, casi di trasmissione paterna del disturbo sono stati riportati solamente in quattro famiglie giapponesi^{1 2 3}.

Descriviamo due pedigree italiani di late-onset OTCD con una chiara trasmissione paterna.

PAZIENTI

Famiglia 1



F1-III1 (F): Esordio a 36 anni con episodi di aggressività, disforia, cefalea e confusione, talvolta riduzione dello stato di allerta e/o emesi, a seguito di assunzione di corticosteroidi o anti infiammatori non steroidei. Deceduta a 43 anni per encefalopatia iperammoniemica (v.max 805 µg/dL) scatenata da assunzione di alte dosi di corticosteroidi, anti infiammatori non steroidei e miorilassanti per periartrite scapolomeroale. Profilo metabolico post-mortem compatibile con deficit OTC:

- glutammina 1295 µmol/l (v.n. 200 - 800)
- citrullina 21 µmol/l (v.n. 10-35)
- arginina 63 µmol/l (v.n. 30-90)
- acido orotico 208 mMol/Mol creatinina (v.n. 0.1-10)

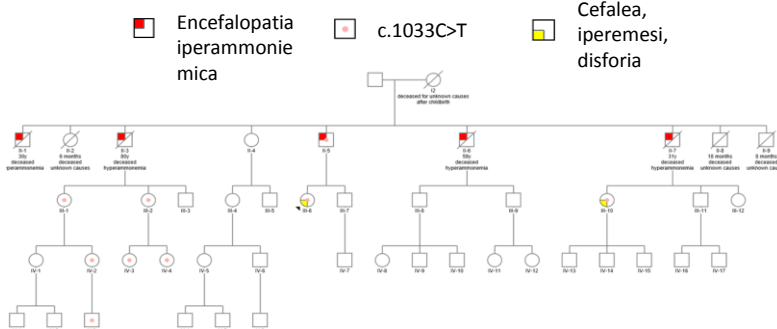
F1-III1 (M): Riferita diagnosi di epatopatia non altrimenti specificata. Episodi di disforia ed irritabilità.

Assessment metabolico in benessere non indicativo.

F1-II2 (M): Storia di due episodi di encefalopatia iperammoniemica (v.max 350 µg/dL) scatenata da assunzione di corticosteroidi, all'età di 67 anni.

F1-III4 and F1-III6 (F): Cefalea, astenia, disforia ed irritabilità. Assessment metabolico in benessere non indicativo in entrambe.

Famiglia 2



F2-II6 (F): Cefalea, rifiuto di cibi proteici. Ammonio, acido orotico e glutammina nella norma, alanina 581 µmol/l (v.n. 150-400).

F2-II5 (M): esordio all'età di 80 anni di episodi di confusione e comportamento disorganizzato.

- glutammina 1088 µmol/l (v.n. 200 - 800)
- citrullina 8 µmol/l (v.n. 10-35)
- alanina 1004 µmol/l (v.n. 150-400)

F2-II1 (M): Deceduto a 30 anni dopo episodio di agitazione psicomotoria e coma. Riferita diagnosi di epatopatia non altrimenti specificata.

F2-II3 (M): Disforia, lieve demenza. Deceduto ad 80 anni dopo episodio di agitazione psicomotoria e coma, peggioramento dopo somministrazione di Diazepam.

F2-II6 (M): Deceduto a 59 anni dopo episodio di agitazione psicomotoria e coma, con riferiti segni di edema cerebrale e riscontro di iperammoniemia dopo assunzione di antinfiammatori non steroidei per gonalgia.

F2-II7 (M): Deceduto a 31 anni dopo episodio di agitazione psicomotoria e coma, con riferiti segni di edema cerebrale e riscontro di iperammoniemia. Rapido peggioramento dopo somministrazione di Diazepam.

F2-III10 (F): Cefalea, faticabilità, irritabilità, rifiuto di cibi proteici. Alanina: 624 µmol/l (v.n. 150-400).

F2-III1, F2-III2, F2-IV2, F2-IV3 and F2-IV4 (F): Portatrici asintomatiche, profilo metabolico normale.

F2-V3 (M): Asintomatico.

RISULTATI & CONCLUSIONI

Riportiamo 7 individui di sesso maschile con deficit di OTC, provenienti da 2 distinte famiglie, con esordio molto tardivo di malattia (range 31-80 anni, mediana 63) ed esito fatale in seguito ad iperammoniemia in 4. L'esordio così tardivo ha permesso la trasmissione per via paterna del deficit di OTC a 7 figlie femmine, 5 eterozigoti sintomatiche, di cui una deceduta. Le crisi ammoniemiche e/o l'esito infausto hanno coinciso con la somministrazione di terapie antinfiammatorie in almeno 3 casi. Entrambe le mutazioni segregate nei due pedigree sono note ed associate ad esordio tardivo di malattia. Questi casi sottolineano a) l'importanza di considerare in diagnosi differenziale malattie metaboliche ad esordio anche molto tardivo; b) considerare la possibilità di trasmissione paterna di malattie X-linked

¹ Numata S et al. Paternal transmission and slow elimination of mutant alleles associated with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in male patients. J Hum Genet 53, 10–17 (2008)

² Komaki S et al. Familial Lethal Inheritance of a Mutated Paternal Gene in Females Causing X-Linked Ornithine Transcarbamylase (OTC) Deficiency. Am J Med Genet. 1997 Mar 17;69(2):177-81.

³ Mori M. The R40H mutation in a late onset type of human ornithine transcarbamylase deficiency in male patients. Hum Genet. 1997 Feb;99(2):171-6.