



Üre döngüsü bozuklukları klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri: Tek merkez deneyimi

© Sevil Dorum¹, © Cengiz Havalı²

¹ Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bölümü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bursa, Türkiye.

² Çocuk Nöroloji Bölümü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bursa, Türkiye.

Öz

Üre döngüsü bozuklukları klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri: Tek merkez deneyimi

Amaç: Üre döngüsü bozuklukları (ÜDB), vücut için toksik olan amonyağın kanda birikimi sonucu ortaya çıkan doğumsal metabolizma bozukluklarıdır. Çalışmamızda ÜDB hastalarımızın klinik, laboratuvar, genetik ve radyolojik özellikleri değerlendirilmiştir.

Yöntem: Çalışmamızda 12 ÜDB tanılı hastanın hastanın klinik, laboratuvar, genetik ve radyolojik özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Dört (%33) hasta yenidoğan döneminde akut metabolik kriz ile başvurmuştu. Hastalardan biri (sitruilinemi tip I) intrauterin tanı almıştı ve doğar doğmaz tedavisi başlanmıştı. Hastaların başvuru yaşları 0 gün ile 12 yaş arasında değişmekteydi. Yenidoğan başlangıçlı 4 hastadaki en sık şikayet, doğumdan sonraki ilk 6 gün içinde ortaya çıkan sepsis benzeri klinik, kusma ve koma tablosuydu. Yenidoğan dönemi dışında tanı alan hastalarda ise koma, zeka geriliği, yürüme gecikmesi, spastisite (arjijininemi), büyüme geriliği (LPI), proteinli gıdalardan kaçınma (LPI, OTC eksikliği) baskındı. Geç başlangıçlı hastaların başvuru yaşı 2 yaş ile 12 yaş arasında değişmekteydi. Yedi geç başlangıçlı hastadan sadece bir tanesi normal büyüme ve mental gelişim gösterdi.

Sonuç: ÜDB sadece yenidoğan dönemi değil, yaşamın her döneminde karşımıza çıkabilir. Klinik şüphe varlığında tanıya yönelik testler hızlıca planlanmalıdır. Erken tanı mortalite ve morbiditeyi önemli düzeyde etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Amonyak, Üre, Ensefalopati

Abstract

Urea cycle disorders clinical, laboratory and genetic features: Single center experience

Objective: Urea cycle disorders (UDD) are congenital metabolic disorders that occur as a result of the accumulation of ammonia, which is toxic to the body, in the blood. In our study, the clinical, laboratory, genetic and radiological features of our UDD patients were evaluated.

Method: In our study, the clinical, laboratory, genetic and radiological features of 12 patients with UDD were evaluated retrospectively.

Results: Four (33%) patients presented with acute metabolic crisis in the neonatal period. One of the patients (citrullinemia type I) was diagnosed as intrauterine and his treatment was started as soon as he was born. The age at presentation of the patients ranged from 0 days to 12 years. The most common complaint in 4 patients with neonatal onset was sepsis-like clinical presentation, vomiting and coma occurring within the first 6 days after birth. Coma, mental retardation, gait delay, spasticity (arginineemia), growth retardation (LPI), avoidance of protein foods (LPI, OTC deficiency) were predominant in patients diagnosed outside the neonatal period. The age at presentation of late-onset patients ranged from 2 years to 12 years. Only one of the seven late-onset patients showed normal growth and mental development.

Conclusion: UDD can be encountered not only in the neonatal period, but also in every period of life. In the presence of clinical suspicion, diagnostic tests should be planned quickly. Early diagnosis significantly affects mortality and morbidity.

Keywords: Ammonia, Urea, Encephalopathy

Nasıl Atıf Yapmalı: Dorum S, Havalı C. Üre döngüsü bozuklukları klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri: Tek merkez deneyimi . MKÜ Tıp Dergisi 2022;13(45): 74-79. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.998813>

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Sevil Dorum, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bölümü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bursa, Türkiye.
Email: sevidorum@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-6947-2573

Geliş/Received: 22 Eylül 2021
Kabul/Accepted: 7 Mart 2022

GİRİŞ

Üre döngüsü bozuklukları (ÜDB), amonyağın kan dolaşımından idrarla atılan üreye dönüştürülerek detoksifikasyonunda yer alan altı enzimden veya iki taşıyıcıdan birindeki kusurlardan kaynaklanan doğuştan gelen metabolizma hatalarıdır (DMH) (1). ÜDB ile ilişkili bu altı enzim; karbamoil fosfat sentetaz 1 (CPS1), N-asetilglutamat sentaz (NAGS), ornitin transkarbamilaz (OTC), argininosüksinat sentaz (ASS), argininosüksinat liyaz (ASL) ve arjinaz (ARG1)'dir (1).

Lizinürük Protein İntoleransı (LPI) ise SLC7A7 geninde mutasyon sonucu bazik aminoasitlerin (lizin, arginin, ornitin) emilim bozukluğu sonucu üre döngüsünün bozulmasına neden olan ve ÜDB benzeri klinik ile prezente olan nadir bir doğumsal metabolizma bozukluğudur (2).

ÜDB'de başta amonyak olmak üzere toksik maddeler kanda birikir ve ciddi organ hasarına ve hatta ölüme neden olabilir. ÜDB yaşamın her döneminde karşımıza çıkabilir (4).

Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde tanı konan pediatrik yaş grubundaki ÜDB ve LPI olgularının klinik, laboratuvar özelliklerini ve uzun dönem sonuçlarını değerlendirmektir.

YÖNTEM

SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tanı konulan ve takipleri devam eden toplam 11 aileden 12 hasta (10 ÜDB ve 2 LPI hastası) çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, ÜDB alt tipi, başvuru yaşı, genetik mutasyonları ve klinik bulguları içeren verileri hasta dosyalarından toplandı.

Çalışmaya dahil edilen her hastanın ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam alındı.

BULGULAR

Çalışmaya 12 hasta dahil edildi. Hastaların tanınal dağılımı ve demografik verileri Tablo 1'de verilmiştir. Erkek-kız oranı 7/5 idi. Ailelerin %54'ünde anne ve baba arasında akrabalık vardı. Dört (%33) hasta yenidoğan döneminde akut metabolik kriz ile başvurmuştu. Hastalardan biri (sitrullinemi tip I) intrauterin tanı almıştı ve doğar doğmaz tedavisi başlanmıştı. Hastaların başvuru yaşları 0 gün ile 12 yaş arasında değişmekteydi. Yenidoğan başlangıçlı 4 hastadaki ana klinik fenotip, doğumdan sonraki ilk 28 gün içinde ortaya çıkan sepsis benzeri krizleri içeriyordu, beslenememe, kusma ve koma eşlik etmekteydi. Üre döngüsü bozukluklarında üre sentezinin bloke olması nedeniyle üre düşüklüğü önemli bir biyobelirteçtir. Üre düşüklüğü yenidoğan başlangıçlı 3 hastamızda mevcuttu. (Tablo 1).

Yenidoğan döneminde ÜDB tanısı alan hastalardaki amonyak yüksekliği, diğer yaşlarda tanı alan hastalara göre belirgin yüksekti. Yenidoğan döneminde tanı konulan 4 hastanın amonyak düzeyleri 1590-3145 µmol/L arasında bulunmuştu. Prenatal tanı alan hastanın amonyak düzeyi normal aralıkta idi. Dört yenidoğan başlangıçlı hastaya ekstrakorporeal detoksifikasyon uygulandı; bunlardan 3 tanesine periton diyalizi (PD) ve birine sürekli venovenöz hemodiyafiltrasyon (CVHH). Yenidoğan başlangıçlı olgularda ölüm oranı %75 idi. Yenidoğan başlangıçlı tedavi uyguladığımız bir hastada hafif motor gerilik mevcut olup stabil laboratuvar bulgularıyla, intrauterin tanı alan bir hastamız da normal motor gelişim ile stabil olarak kliniğimizde izlenmektedir.

Yenidoğan dönemi dışında tanı alan hastalar arasında, koma, zeka geriliği, yürüme gecikmesi, spastisite (arjininemi), büyüme geriliği (LPI), proteinli gıdalardan kaçınma (LPI, OTC eksikliği) baskındı. Geç başlangıçlı hastaların başvuru yaşı 2 yaş ile 12 yaş arasında değişmekteydi. İlk semptomlar kusma, gelişimsel gecikme, ensefalopati, davranış değişiklikleri ve yürüme gecikmesi idi. Başlangıç amonyak seviyeleri 76 ila 450 µmol/L arasında değişmekteydi. Tanınal önem taşıyan spesifik aminoasit yükseklikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların hiçbirinde ekstrakorporeal detoksifikasyona ihtiyaç duyulmadı. Yedi hastadan sadece bir tanesi normal büyüme ve mental gelişim gösterdi. Diğer geç başlangıçlı hastalarda ise zihinsel yetersizlik saptandı (Tablo-1). Hastaların tanıları moleküler genetik analizlerle doğrulandı. Genetik varyantlar Tablo-1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada prenatal dönemden adolesan yaşlara kadar farklı yaş ve kliniklerde tanı almış olan, farklı nedenlere etiyojileri olan ÜDB tanılı hastaların klinik ve moleküler özellikleri sunulmuştur. ÜDB'lerin genel insidansı yaklaşık 1:35.000 doğumdur ve X'e bağlı OTC eksikliği dışında hepsi otozomal resesif olarak kalıtılır. Merkezi sinir sistemi (MSS) için toksik olan amonyak kanda birikerek MSS bulgularına neden olur (3).

ÜDB'ler akut veya kronik olarak ortaya çıkabilir ve genellikle katabolik olaylar (stres, enfeksiyon, ilaçlar, operasyonlar) veya protein alımı tarafından tetiklenir.

ÜDB'lerde ağır enzim eksikliğinin olduğu yenidoğanlar, doğumdan birkaç gün sonra hiperamonyemik koma ile prezente olur ve yüksek mortalite ile seyredir. Sağ kalan yenidoğanlarda ise tekrarlayan hiperamonyemik krizler ve ciddi nörogelişimsel gecikme gözlenir (4).

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların klinik ve moleküler özellikleri

Tanı	Cinsiyet	Akrabalık	Başvuru yaşı	Başvuru Amonyak [μmol/L]	Diyaliz	Mutasyon	İzlem
Sitrullinemi Tip I (ASS)	K	-	3 gün	2110	CVVV	ASS1 c.510delC P.Ile171SerfsTer63 homozigot yeni mutasyon	Eksitus
Sitrullinemi Tip I (ASS)	E	+	6 gün	1590	PD	ASS1 p.Gly390Arg(c.1168G>A) ve c.970+5G>A	Eksitus
Sitrullinemi Tip I (ASS)	E	+	Intrauterin	137	-	ASS1 c.510delC P.Ile171SerfsTer63 homozigot yeni mutasyon	Normal motor gelişim 35 günlük
Karbomoil Fosfat Sentetaz Eksikliği (CPS 1)	E	-	4 gün	3145	PD	CPS1 geninde ekzon 2-39 homozigot delesyon	Eksitus
Arjinino-süksinik Asidüri ASL	K	+	1 gün	1230	PD	ASL c.436C>T Homozigot	1 yaş, hafif motor gerilik
Arjinino-süksinik Asidüri ASL	E	-	5 yaş	137	-	ASL p.Arg297Gln (c.890G>A) homozigot	8 yaş, Normal motor mental gelişim
Arginaz Eksikliği ARG1	E	+	4 yaş	110	-	ARG1 Arg308Gln (c.923G>A) homozigot	7 yaş, yürümede hafif düzelme hafif mental gerilik
Arginaz Eksikliği ARG1	K	+	3 yaş	99	-	ARG1 (p.G235R (c.703G>A) Homozigot	6 yaş yürümede hafif düzelme, hafif mental gerilik
Arginaz Eksikliği ARG1	E	+	2 yaş	83	-	Henüz sonuçlanmadı	2 yaş 2 ay takipte
(Ornitin Transkarbomoilaz) OTC Eksikliği	K	-	6 yaş	450	-	OTC c.658C>T hemizigot	10 yaş, hafif mental gerilik
Lizinürik Protein İntoleransı LPI	E	-	10 yaş	76	-	SLC7A7 p.Gly101Arg (c.301G>A) heterozigot SLC7A7 Ekzon 4-10 delesyon	12 yaş, hafif mental gerilik
Lizinürik Protein İntoleransı LPI	K	+	12 yaş	81	-	SLC7A7 Exon 4-11 Heterozigot Delesyon,p. Val74dup (c.220_222dupGTC) birleşik heterozigot	15 yaş hafif mental gerilik

Değişken klinik seyri olan geç başlangıçlı kısmi enzim eksiklikleri ise genellikle tekrarlayan kusma veya ensefalopati atakları ile ortaya çıkar. Hepatik-gastrointestinal ve psikiyatrik bulgular gibi nonspesifik belirtiler tanımlanmıştır. ASL eksikliğinde saç anomalileri (trikoreksis nodoza) ve ARG1 eksikliği ve HHH sendromunda hiperamonyemik ataklar olmaksızın ilerleyici spastik dipleji gibi bazı spesifik semptomlar da mevcut olabilir [4]. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak, neonatal olgular temel olarak hiperamonyemik ensefalopati ve kusma ile başvururken, geç başlangıçlı hastalar altta yatan ÜDB'nin alt tipi ile ilgili değişken belirtiler ile başvurmuştu (5,6).

Hiperamonemi birçok ÜDB'nin ayırt edici özelliğidir. Hiperamonyeminin süresi ve şiddeti MSS hasarı ile ilişkili olduğundan erken tanı ve tedavi önemlidir. Hiperamonyemik hastada, kan amonyak seviyesi 200 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde ise; protein alımı hemen durdurulmalı ve amonyak bağlayıcı ilaçlarla birlikte intravenöz dekstroz infüzyonu verilmelidir. Diyaliz, kan amonyak 500 $\mu\text{mol/L}$ 'yi aştığında veya tedaviye başladıktan sonraki dört saat içinde yanıt alınmadığında yapılmalıdır. ÜDB'lerin uzun dönemde yönetimi, düşük proteinli diyet ve nitrojen uzaklaştırıcılar (sodium benzoat, sodium fenilasetat, sodium fenilbutirat) ile gerçekleştirilir (5). Karaciğer transplantasyonu aynı zamanda birçok ÜDB için bir tedavi seçeneğidir ve küratiftir, ancak ortaya çıkmış olan nörolojik sekelleri tersine çevirmez (7).

Sarıtaş Nakip ve arkadaşları ÜDB'li 85 hastanın verilerini retrospektif olarak analiz etmişler ve ölen hastaların ortalama amonyak değerlerinin hayatta kalanlardan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (6). Yazarlar, uzun süreli sağ kalımı iyileştirmek için en etkili önlem olarak hiperamonyeminin önlenmesinin önemini vurgulamışlardır. Bizim hasta serimizde de Sarıtaş Nakip ve arkadaşlarının bulgularına benzer şekilde amonyak düzeyi yüksek olan hastalar hastalığın erken döneminde kaybedilmişti. Hasta grubumuzda kan amonyak seviyeleri 76 ile 3145 $\mu\text{mol/L}$ arasında değişmekte olup, yenidoğan başlangıçlı olgular daha yüksek seviyeler göstermiştir. Bu duruma bağlı olarak, yenidoğan başlangıçlı vakaların %100'üne ekstrakorporeal detoksifikasyon gereksinimi olmuştur.

Gelişmekte olan yeni tedavi yöntemlerine rağmen, yenidoğan başlangıçlı ÜDB'de halen yaklaşık %50 gibi yüksek ölüm oranları bulunmaktadır (7,8). Bizim hasta serimizde mortalite oranı literatüre göre biraz yüksekti (%75). Hastaların hastaneye geç ve ağır klinik ile başvurusu, diyalizde yaşanan zorluklar nedeniyle mortalitenin yüksek olduğunu düşünüyoruz.

Bachman, ÜDB tanısı olan 88 hastanın sonuçlarını ve sağ kalımını analiz etmiştir (5). Çalışmada, yoğun tedaviye rağmen yenidoğan grubunda uzun dönem takipte

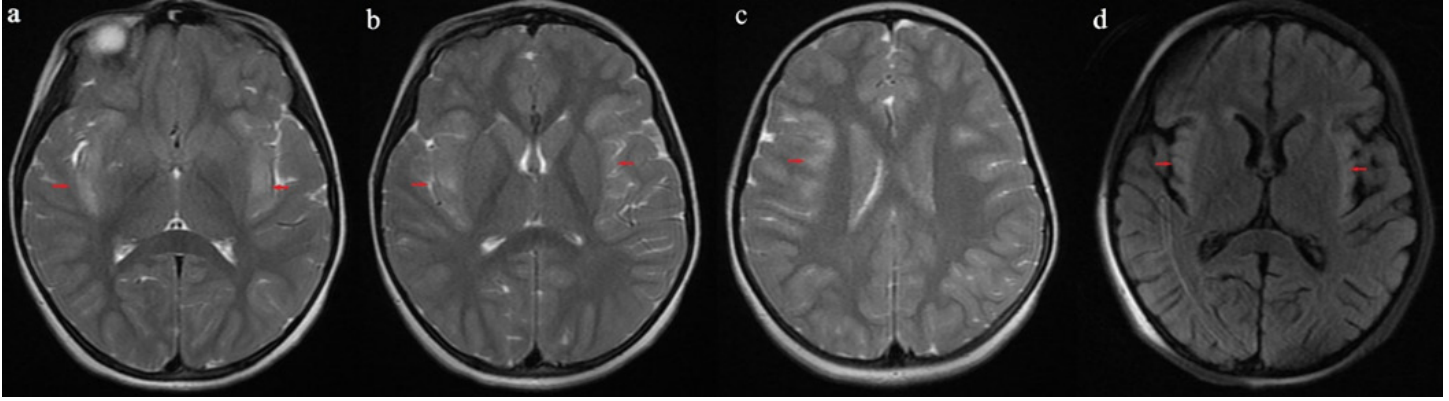
mental retardasyon riskinin arttığı ve plazma amonyak konsantrasyonları başlangıçta 480 $\mu\text{mol/L}$ 'yi aşmayan hastalarda mental retardasyon olmadığı sonucuna varmıştır. Benzer şekilde, hasta grubumuzda, amonyak seviyelerinin ciddi şekilde arttığı (1000 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde) yenidoğan başlangıçlı grupta daha yüksek mortalite gözlemlendi ve sağ kalan bir hastamızda hafif motor retardasyon gözlemlendi. Bizim çalışmamızdaki bulgularımız da geri dönüşü olmayan nörolojik hasar ve ölümleri önlemek için hiperamonyeminin en erken dönemde tespit edilip hemen tedavi edilmesi gerektiğini desteklemektedir.

Carvalho ve ark. 16 arjinaz eksikliği olan hastanın klinik özelliklerinde, alt ekstremitelerde spastisite sıklığından bahsetmişler ve tüm hastaların amonyak düzeylerini normal aralıkta bildirmişlerdir. [9]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde üç hastada da spastik paraparezi mevcuttu ve hastaların tamamında hiperamonyemi gözlenmedi.

Noguchi ve arkadaşları, 35 LPI tanılı hastanın klinik ve laboratuvar özelliklerinden en sık proteinli gıdalardan kaçınma (%94), büyüme geriliği (%64), öğrenme güçlüğü (%55), hepatosplenomegali (%48) ve hiperamonyemi %93 bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 2 hasta da proteinli gıdalardan kaçınma, büyüme geriliği, öğrenme güçlüğü ve hepatosplenomegali mevcuttu. Ancak iki hastamız da hiperamonyemi gözlenmedi.

Yu ve arkadaşları, OTC tanılı, kan amonyak düzeyi <500 $\mu\text{mol/L}$ bulunan iki kadın hastanın beyin MRI görüntülerini bildirmişler. İnsuler korteks tutulumunu göstermişlerdir. Bizim OTC eksikliği tanılı bir hastamız koma tablosu ile başvurmuştu, kan amonyak düzeyi 450 $\mu\text{mol/L}$ bulundu. Bu hastanın beyin MRI bulguları daha önce bildirilen bulgular ile uyumluydu (Şekil 1) ve hiperamonyemiye bağlı ensefalopatiji destekliyordu (10).

Çalışmamızda 12 hastanın 11'inde tanımlar klinik ve laboratuvar bulgularıyla tanıya yönelik ekzom sekanslama ile doğrulandı. Sitrullinemi tip I tanılı iki kardeşle daha öncesinde tanımlanmamış mutasyon tespit edildi. Her iki hastanın fenotipi klinik ve laboratuvar olarak sitrullinemi tip I ile uyumluydu. Diğer hastaların genetik analizleri daha önce bildirilmiş olup, fenotipleri literatür ile uyumluydu (11).



Şekil 1. OTC eksikliği tanılı hastanın beyin MRG incelemesi. Bazal ganglia düzeyinden geçen, aksiyel T2 kesitlerde (a) (b) ve flair kesitte (d) bilateral insüler korteks tutulumu, korona radiate düzeyinden geçen aksiyel T2 (c) kesitte sağ taraflı olarak hiperintens sinyal değişikliği olarak görülmektedir.

SONUÇ

ÜDB'nin özellikle yenidoğan döneminde mortalitesi, erken tanı ve tedaviye rağmen oldukça yüksektir. Hiperamonyemi varlığında ilk adım, protein alımını durdurmak ve vücut için toksik olan amonyağı hızlıca vücuttan uzaklaştırmaktır. Yüksek amonyak düzeylerine ulaşan hastalarda, hayatta kalsalar bile ciddi nörolojik sekeller görülebilmektedir. Hangi yaşta olursa olsun koma, ensefalopati, bilinç değişiklikleri, davranış bozuklukları, büyüme geriliği, öğrenme güçlüğü, kusma, proteinden kaçınma, spastisite gibi bulgular ile başvuran hastalarda ÜDB düşünülmeli, üre, amonyak gibi basit biyokimyasal testler acilen planlanmalı ve kan aminoasit kromatografisi, TANDEM Asilkarnitin profili, idrar organik asitleri gibi metabolik testler hızlıca değerlendirilmelidir.

BİLDİRİMLER

Değerlendirme

Dış danışmanlarca değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek/Support Resources

Yazarlar bu çalışma sırasında herhangi bir finansal destek kullanmamışlardır.

Etik Beyan/Ethical Declaration

Bu çalışma için SBÜ Bursa Yüksek İhtisas EAH Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 23.06.2021 tarih ve 2011-KAEK-25 2021/06-19 sayılı yazı ile etik izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.D., Dizayn: S.D., Veri Toplama veya İşleme: C.H., Analiz veya Yorumlama: S.D., Literatür Arama: C.H. Yazan: S.D.

KAYNAKLAR

1. Brusilow S, Horwich A. Urea cycle enzymes. In The metabolic & molecular bases of inherited disease. 8th edition. Edited by Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D. New York: McGraw-Hill; 2001:1909–63.
2. Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, Yamamoto S, Komatsu H, Kizu R, et al. (2016). Clinical and genetic features of lysinuric protein intolerance in Japan. *Pediatrics International*, 58(10), 979-983. <https://doi.org/10.1111/ped.12946>
3. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:32. <https://doi.org/10.1002/jimd.12100>
4. Häberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. *Eur J Pediatr* 2011, 170:21–34 <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1369-2>
5. Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur J Pediatr* 2003 162 :410–16. <https://doi.org/10.1007/s00431-003-1188-9>
6. Saritaş Nakip Ö, Yıldız Y, Tokatlı A. Retrospective evaluation of 85 patients with urea cycle disorders: one center experience, three new mutations. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020;33:721-728. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0413>

7. Whittington PF, Alonso EM, Boyle JT, et al. Liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 1998, 21[Suppl 1]:112–18.
<https://doi.org/10.1023/A:1005317909946>
8. Nassogne MC, Heron B, Touati G, et al. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005, 28:407–14.
<https://doi.org/10.1007/s10545-005-0303->
9. Carvalho, D. R., Brum, J. M., Speck-Martins, C. E., Ventura, F. D., Navarro, M. M., Coelho, K. E., ... & Pratesi, R. (2012). Clinical features and neurologic progression of hyperargininemia. *Pediatric neurology*, 46(6), 369-374.
<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.03.016>
10. Yu, D., Lu, G., Mowshica, R., Cheng, Y., & Zhao, F. (2019). Clinical and cranial MRI features of female patients with ornithine transcarbamylase deficiency: Two case reports. *Medicine*, 98(33).
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016827>
11. King, L. S., Singh, R. H., Rhead, W. J., Smith, W., Lee, B., & Summar, M. L. (2005). Genetic counseling issues in urea cycle disorders. *Critical care clinics*, 21(4), S37-S44.
<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2005.08.001>