

Altmış Beş Yaşında Bir Kadın Olguda Olası Geç Başlangıçlı Ornitin Transkarbamilaz Eksikliği Bulguları

Late-Onset Presentation of Ornithine Transcarbamylyase Deficiency
in a 65-Year-Old Female Patient

Arzu ÇOBAN, Candan GÜRSES, Haşmet HANAĞASI, Peyman AMİNPOOR, Betül BAYKAN,
Hakan GÜR VİT, Murat EMRE, Ayşen GÖKYİĞİT

Epilepsi 2005;11(1)22-28

Zengin protein içerikli diyet alımı sonrasında başlayan dengesizlik, bilinç dalgalanmaları yakınmaları ile başvuran 65 yaşındaki kadın hastanın nörolojik muayenesinde dalgalanan konfüzyon saptandı. Hastanın kan amonyak düzeyi yüksekti ve elektroensefalografi (EEG) incelemesinde delta frekansında yavaş dalgalar görüldü. Hiperamonemi ve epizodik nörolojik belirtileri olan hastanın ayırıcı tanısında ornitin transkarbamilaz (OTK) eksikliği düşünüldü. Serum aminoasit analizinde tirozin düzeyinde yükselme, valin-lösin-izolösin düzeylerinde ise düşme görüldü. Hasta, protein kısıtlayıcı diyet ve benzoat tedavileriyle tamamen düzeldi. Hastalığın görülme yaşı açısından olgumuzun literatürde bildirilenlerden daha ileri yaşta olduğu görüldü. Epizodik atakların ayırıcı tanısında OTK eksikliği düşünülmelidir. Bu yazıda hastanın takibinde seri EEG kayıtlarının önemi vurgulandı.

Anahtar Sözcükler: Beyin hastalıkları, metabolik; tanı, ayırıcı; elektroensefalografi; hiperamonemi/komplikasyon; manyetik rezonans görüntüleme; ornitin karbamoiltransferaz eksikliği/tanı/tedavi.

Fluctuating confusion was detected in a 65-year-old woman who was suffering from alterations in consciousness and gait ataxia after high protein dietary intake. The blood level of ammonia was high and EEG showed slow-waves in delta frequency. Hyperammonemia and episodic neurological symptoms suggested a diagnosis of ornithine transcarbamylyase deficiency (OTCD). Blood aminoacid profile showed increased tyrosine, and reduced valine-leucine-isoleucine levels. Treatment including protein restriction and administration of sodium benzoate yielded a full recovery. On literature research, she was found to have the most late-onset of OTCD. This case suggests the need to include OTCD in the differential diagnosis of episodic attacks and emphasizes the value of serial EEG recordings during the follow-up of the patient.

Key Words: Brain diseases, metabolic; diagnosis, differential; electroencephalography; hyperammonemia/complications; magnetic resonance imaging; ornithine carbamoyltransferase deficiency disease/diagnosis/therapy.

Ornitin transkarbamilaz (OTK), üre siklusunda görevli ikinci enzimdir.^[1] Mitokondride bulunan bu enzim ornitinin karbamil fosfat ile

birleşip sitrullin oluşturduğu reaksiyonu katalizler.^[1] Ornitin transkarbamilaz eksikliği, X kromozomuna bağlı resesif olarak geçiş gösterir.

Dergiye geliş tarihi: 23.09.2004 Düzeltme isteği: 08.12.2004 Yayın için kabul tarihi: 29.12.2004

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, (Çoban, Aminpoor); Nöroloji Anabilim Dalı Elektrodiagnostik Nöroloji Bilim Dalı, (Gürses, Baykan, Gökyiğit); Nöroloji Anabilim Dalı Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi (Hanağası, Gürvit, Emre).

*4. Ulusal Epilepsi Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (9-12 Haziran 2004, Ankara).

İletişim adresi: Dr. Arzu Çoban. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 34390 Çapa, İstanbul.
Tel: 0212 - 414 20 00 / 311291 Faks: 0212 - 533 43 93 e-posta: arzucoban2002@yahoo.com

ren ve en sık görülen üre siklusu hastalığıdır.^[1-3] Kronik ya da tekrarlayan amonyak yüksekliğine yol açan OTK eksikliğinin sıklığı yapılan bir çalışmada 1/14000 olarak bildirilmiştir.^[2]

Ornitin transkarbamilaz eksikliğinin en ciddi türleri yenidoğan dönemindeki erkek bebeklerde ölümle sonuçlanmaktadır. Çocukluk çağında ise kızlarda ya hafif olarak seyrederek ya da hiç klinik bulgu vermeyebilir.^[4] Ornitin transkarbamilaz eksikliği, yenidoğan döneminde ve çocukluk çağında amonyak yüksekliği ile ilişkili olarak letarji, koma, nöbet, sürekli kusma, infantil hipotoni gibi klinik tablolara yol açar. Etkilenen çocuklar genellikle yenidoğan döneminde ölürlür. Ornitin transkarbamilaz eksikliği erişkin yaşta nadir olmakla birlikte epizodik nörolojik ataklar ile ortaya çıkabilir.^[4,5]

Bu yazıda hiperamonemi ve epizodik nörolojik bulgular ile seyreden, gerek laboratuvar gerekse kliniği ile ön planda olası OTK enzimi eksikliğini düşündüren bir olgu sunuldu. Bu olgu ile ilişkili olarak epizodik atakların ayırıcı tanısında üre siklus defektlerinin yeri tartışıldı; prognozu iyi yönde etkilediği için hiperamoneminin erken tedavisi sırasında seri elektroensefalografi (EEG) incelemelerinin önemi vurgulandı.

OLGU SUNUMU

Altmış beş yaşındaki ilkökul mezunu kadın hasta, yaklaşık iki yıl önce başlayıp aralıklı olarak tekrarlayan, ellerinde titreme, dengesizlik, bilinç dalgalanmaları ve ani düşme yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. Hastanın yaklaşık üç yıldır, eşyaların yerini karıştırıp bulamama şeklinde unutkanlık yakınması da vardı. Ayrıntılı öyküsünden bu yakınmaların zengin protein içerikli yiyecekler yedikten sonra günler süren epizodik ataklar halinde ortaya çıktığı öğrenildi.

Hastanın özgeçmişinden, 12 yıldır bilinen ve tedavi gördüğü hipertansiyonu olduğu; ayrıca, dört-beş yıldır da etli yiyeceklere karşı bir tiksinti duyduğu öğrenildi.

Aile öyküsünde anne-baba akrabalığı (derecesi öğrenilemedi, fakat uzak akraba oldukları belirlendi) vardı. Küçük yaşta şüpheli kardeş ölümü yoktu. Annesinin nedeni bilinmeyen ilerleyici unutkanlık hastası iken 69 yaşında, babasının ise kalp krizinden öldüğü öğrenildi.

Fizik muayenesinde obez görünümünün dışında bir özellik saptanmadı. Hepatosplenomegali de yoktu. Atak sırasında yapılan nörolojik muayenede uyanıktı; zaman oryantasyonu bozuk, kooperasyonu kısıtlıydı. Yer ve kişi oryantasyonu tamdı. Basit emirleri güçlükle yapabiliyordu. Konuşması yavaşlamış ve iyi anlaşılıyordu. Ense sertliği yoktu. Kranyal alanda, motor ve duyu muayenesinde özellik saptanmadı. Derin tendon refleksleri iki yanlı simetrik ve canlıydı. Taban derisi refleksi iki yanlı fleksördü. Yavaş, küçük adımlarla ve dengesiz yürüyordu. Her iki elinde de hareket sırasında ortaya çıkan postüral-kinetik tremor vardı. İnce el hareketlerini yapmada zorlanıyordu ve adım-lamayı yapamıyordu.

Laboratuvar incelemelerinde kan sayımı normalken, kan biyokimyasında ise sadece AST 48 U/L (normal: 5-42), total bilirubin 1.35 mg/dl (0.2-1), direkt bilirubin 0.31 mg/dl (0-0.3), indirekt bilirubin 1.04 mg/dl (0.1-0.5) bulundu. Atak sırasında bakılan kan üre azotu (BUN) 8 mg/dl (8-22) idi.

Atak sırasında kliniğin kötü olduğu anda yapılan EEG incelemesinde, temel aktivitenin hemen hemen devamlı 2-2.5 Hz orta-yüksek amplitüdü yavaş dalgalardan oluştuğu ve bunların içinde yer yer eklenmiş keskin dalgalardığı görüldü. Bu yavaşlama bazen ritmik ve trifazik görünüm kazanıyordu (Şekil 1). Klinik iyileşmeye paralel olarak bir hafta sonra tekrarlanan EEG incelemesinde ise, düzensiz delta frekansında yavaş dalgalara teta frekansında çok sayıda yavaş dalganın karıştığı ve çok az miktardaki ritmik delta aktivitesindeki keskin komponentli yavaş dalgaların daha paroksizmal karakter kazandığı görüldü (Şekil 2).

Hastanın kranyal manyetik rezonans (MR) incelemesinde ise iki yanlı serebral ak maddede yaygın ve periventriküler alanda yama tarzında olan, subkortikal bölge ile iki yanlı subtalamik nükleus ve globus pallidusa uzanım gösteren, T₂- ve FLAIR- ağırlıklı kesitlerde hiperintens, T₁-ağırlıklı kesitlerde izo-hipointens görümlü lezyonlar vardı (Şekil 3).

Atak sırasında bakılan kan amonyak düzeyi 170 µmol/L (normal: 11-35) bulununca, hasta da hiperamonemi yapan nedenler araştırıldı. Karaciğere ait patolojiyi araştırmak için yapılan batın ultrasonografi incelemesinde, nonspesifik



ŞEKİL 1

Hastanın kliniğinin kötü olduğu andaki EEG incelemesi. Temel aktivitenin hemen devamlı 2-2.5 Hz orta-yüksek amplitüdü yavaş dalgalardan oluştuğu ve bunların içinde yer yer eklenmiş keskin dalgaların olduğu görülmekte. Yavaşlamanın bazen ritmik ve trifazik görünüm kazandığı dikkat çekmektedir.

olarak değerlendirilen grade II hepatosteatoz saptandı. Arteriyel portografi normaldi ve iki kez tekrarlanan endoskopik incelemede eritematöz gastrit dışında özellik yoktu. Endoskopi sırasında alınan biyopside *Helicobacter pylori*'ye rastlanmadı. Beyin omurilik sıvısı incelemeleri normal sınırlardaydı.

Epizodik ataklar ve amonyak yüksekliğinin birarada olması tanıda üre siklus defektlerini ve bunların da en sık görüleni olan OTK eksikliğini düşündürdü. İdrarda tanı için spesifik olan orotik asit ise yüksekti (3.6 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreatinin, normali 0.4-1.2). Ancak, primer orotik asit yüksekliğinde de kanda amonyak ile idrarda orotik



ŞEKİL 2

Klinik iyileşmenin olduğu bir hafta sonraki EEG incelemesi. Düzensiz delta frekansında yavaş dalgalara çok sayıda teta frekansında yavaş dalganın karıştığı ve çok az miktardaki ritmik delta aktivitesindeki keskin componentli yavaş dalgaların daha paroksizmal olduğu görülmekte.

asit yüksek düzeyde olduğundan tam ayırım yapılamadı. Serum aminoasit analizinde, her türlü karaciğer fonksiyon bozukluğunda görülebilen ve spesifik tanıya götürmeyen bir profil bulundu (tirozin 142.47 $\mu\text{mol/L}$, normali 34-112; valin 116.11 $\mu\text{mol/L}$, normali 119-336; izolösin 24.29 $\mu\text{mol/L}$, normali 30-108; lösin 56.72 $\mu\text{mol/L}$, normali 72-201). Bunların yanında, glutamin düzeyi üst sınıra yakınken (506.13 $\mu\text{mol/L}$, normali 205-756), sitrullin (22.76 $\mu\text{mol/L}$, normali 12-55) ve arginin düzeyleri de normaldi (102.35 $\mu\text{mol/L}$, normali 15-128).

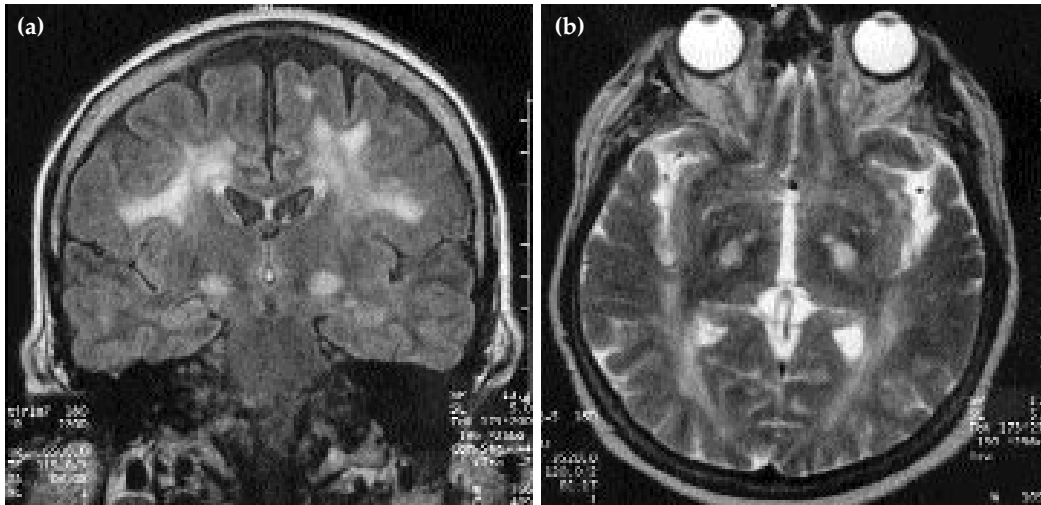
Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde hastanın tablosunun olası OTK eksikliği ile uyumlu olabileceği düşünülerek düşük protein içerikli diyet ve benzoat tedavisi uygulandı. Bu tanıyı primer orotik asidüriden kesin olarak ayırmak için gerekli olan karaciğerden enzimatik analiz, maddi sorunlar nedeniyle yapılamadı. Mutasyonun gösterilmesine yönelik olarak DNA incelemesinin yapılması için hastadan alınan kanın incelemesi henüz tamamlanmadı. Hastanın kliniği diyet ile tamamen düzeldi. Amonyak değeri de klinik ile paralel olarak 148 $\mu\text{mol/L}$ 'ye düştü. Kontrol EEG'sinde trifazik ve delta dalgalarının olmadığı, sadece teta frekansında yavaş dalgaların olduğu görüldü (Şekil 4).

Hasta, takip edildiği iki yıllık süre içinde diyetini bozması ile paralellik gösteren üç atak daha geçirdi. Bu ataklar sırasında bakılan kan

amonyak düzeyleri yüksekti. Muayene bulguları ve EEG incelemeleri ilk atakla benzer biçimde patolojikti (Şekil 5). Yeni ataklarda tekrarlanan kranyal MR incelemelerinde ise ilk incelemede görülen ak madde lezyonlarının daha belirginleştiği, bazal ganglionlara uzanan lezyonlara ek olarak substansiya nigra bölgesinde de lezyon olduğu saptandı. Son atağın dan sonraki altı aylık dönem içinde hasta diyetine uyduğu sürece yeni bir atak geçirmedi ve kontrol EEG incelemeleri de buna paralel olarak düzeldi. Atak aralarında, hastanın uyum sorunu ve maddi sorunları nedeniyle kan amonyak düzeylerine bakılmadı.

TARTIŞMA

Erişkinlerde OTK eksikliği her yaşta başlayabilir. Literatürde en geç başlangıç yaşı 57 olarak bildirilmiştir.^[6] Olgumuzda ise hastalığın ortaya çıktığı yaş 62'dir. Heterozigot dişiler genellikle hastalıktan etkilenmezler; ancak, bazılarında X inaktivasyonuna göre hastalığın bulguları değişken şiddette ortaya çıkabilir. Örneğin renk körlüğü, hemofili A, Duchenne musküler distrofi gibi X'e bağlı resesif olarak kalıtılan hastalıklarda, heterozigot olgularda klinik değişkenlik gözlenebilir. Normal ya da hastalığın tüm özelliklerini en ağır şekilde gösteren olgular geniş bir yelpazeye dağılırlar. Genelde erkeklerde görülen hastalığın nadiren heterozigot kadınlarda da görülebileceği akılda tutulmalıdır.



ŞEKİL 3

Kranyal manyetik rezonans görüntülemesinde (a) koronal planda FLAIR ve (b) aksiyal planda T₂ sekansları. İki yanlı serebral ak maddede yaygın, periventriküler alanda yama tarzında olan, subkortikal bölge ile iki yanlı globus pallidusa, subtalamik nükleusa uzanım gösteren hiperintens lezyonlar görülmekte.

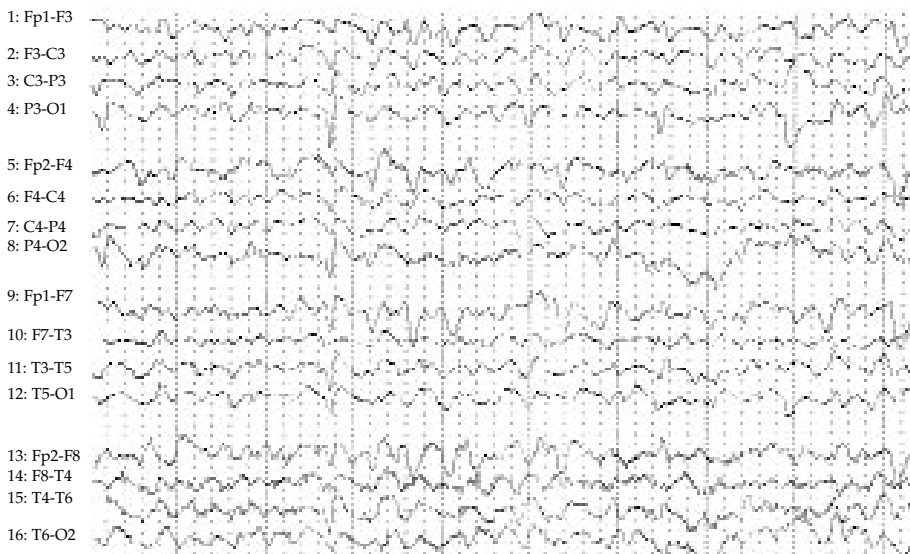


ŞEKİL 4

İkinci EEG'den 15 gün sonraki inceleme. Trifazik ve delta dalgaları izlenmiyor; sadece teta frekansında yavaş dalgalar görülmekte.

Geç başlangıçlı OTK eksikliği X'e bağlı reseptif geçiş gösterdiği için daha çok kadınlarda görülür.^[3,4] Bu olgularda klinik spektrum oldukça geniştir. Baş ağrısı, keyifsizlik gibi spesifik olmayan şikayetlerin yanında nöbet, ensefalopati ve koma tablosu da görülebilir.^[4,6] Semptomatik OTK eksikliği olarak bildirilen çocuk ve erişkin olgularda genellikle dalgalanan konfüzyon, ataksi, düşme şeklinde epizodik ataklarla sey-

reden bir klinik tablo dikkat çekmektedir.^[3] Taşıyıcı kadınlar genellikle asemptomattır.^[7] Ancak, görünüşte normal olan taşıyıcıların %30'unda diyet proteininden kaçınma öyküsü vardır.^[8] Pridmore ve ark.^[7] semptomları yaşamlarının ilk yılında başlamasına rağmen tanının 15 yıl sonra konduğu, klinik ve laboratuvar bulguları ile semptomatik heterozigot OTK eksikliği saptanan beş kadın olguyu incelemiştir.



ŞEKİL 5

Klinik kötüleşme ile eş zamanlı ağır ve yaygın organizasyon bozukluğu ile uyumlu olarak parieto-okspital bölgelerde belirgin olan keskin ve keskin yavaş dalgalar görülmekte.

ler; iki olguda ataksi ile akut hemiparezi, üç olguda da akut ensefalopati ataklarının olduğunu saptamışlardır. Ciddi akut ensefalopati olan olguların ikisinde kalıcı nörolojik sekeller görülmüştür.^[7]

Ornitin transkarbamilaz eksikliğinde en önemli laboratuvar bulgusu, ataklar sırasında amonyak düzeyinin yükselmesi ve atak sona erdiğinde de normale dönmesidir.^[3,6] Olgumuzda da amonyak düzeyi normale dönmese bile göreceli olarak azalmıştır.

Hiperamonemi, hepatik ensefalopatinin, üre siklus defektlerinin ve diğer ara metabolizma yolu defektlerinin en önemli bulgusudur.^[9] Hiperamonemi mekanizmaları ile ilgili yapılan çalışmalarda, hiperamonemi krizinde, beyin kan akımının artarak beyin ödemine yol açtığı; böylece, serotonerjik aktivite ve astrositlerin osmolaritesinin arttığı gösterilmiştir. Bu son bulgular, amonyak yüksekliğinin aksonal gelişimi olumsuz etkilediğini ortaya koymaktadır.^[9] Ratnakumari ve ark.^[10] doğuştan OTK eksikliğinde, biriken amonyum ve kinolinik aside bağlı olarak beyinde kolinerjik nöron kaybı meydana geldiğini bildirmişlerdir. Ayrıca, hiperamonemi ayırıcı tanısında, olgumuzda olduğu gibi karaciğer fonksiyonları normale ve kan pH değeri yüksekse, üre siklus defektleri, bunlar arasında da en sık görülen OTK eksikliği mutlaka akla getirilmelidir.^[11]

Ayrıca, asemptomatik OTK eksikliği olan erişkin kadın heterozigotlarda, hiperamoneminin eşlik ettiği ensefalopati tablolarını tetikleyen bazı faktörler vardır. Doğum, travma ya da enfeksiyona bağlı katabolik süreçler; yüksek protein alımı, valproat tedavisi bunlardan bazılarıdır. Bu faktörlerin engellenmesi hayati önem taşır.^[6,8,12]

Epizodik ataklar ve nonhepatik hiperamonemi görülen olgularda, yaş ne olursa olsun, ayırıcı tanıda OTK eksikliği mutlaka düşünülmelidir.^[7] Ornitin transkarbamilaz eksikliği tanısında ki en spesifik laboratuvar bulgusu idrarda orotik asidin yükselmesidir. Bu bulgu aynı zamanda, karbamil fosfat sentetaz-1 (KFS-1) eksikliği ile ayırıcı tanı yapılmasını da sağlar.^[13] Kanda kromatografi yöntemiyle bakılan aminoasit profilinde, glutaminde artma, argininde azalma saptanır. Sitrullin ise azalır ya da hiç bulunmaz. Argininosüksinik asit de hiç saptanmaz. Olgumuzun

aminoasit profil analizi atağın birinci haftasında yapılabildiğinden sonuçlar literatürde bildirilenlerle kısmen uyumlu (glutamin düzeyinin üst sınıra yakın olması) bulunmuştur.^[6,8,14]

Ornitin transkarbamilaz eksikliğinde ataklar sırasında yapılan seri EEG incelemelerinde, temel aktivitede yavaşlama ve multipl bölgelerde keskin dalgalar ile diken-yavaş dalga aktiviteleri görülür. Bu bulgular yüksek amonyak düzeyi ile korelasyon gösterir. Atak sona erdiğinde EEG bulguları normale döner.^[15] Bu nedenle, bu olgularda takip sırasında seri EEG incelemelerinin yapılması prognoz ile ilgili bilgi vermesi bakımından çok önemlidir.

Ornitin transkarbamilaz eksikliği olan olguların kranyal MR incelemelerinde, akut dönemde, kortikosubkortikal, özellikle de singulat girus ve insular korteks bölgelerinde, iki yanlı lentiform nükleuslarda T₁'de izo-hipointens, T₂'de hiperintens olan, ödem etkisinin olduğu yaygın ak madde lezyonları görülür.^[16,17] Bu lezyonların, özellikle de yenidoğan döneminde hiperperglutamin ve hiperamonemiye bağlı hiperperfüzyonun yol açtığı beyin hasarının dağılımını yansıttığı ileri sürülmüştür.^[16,17] Olgumuzda ise, bu bölgelerin yanı sıra iki yanlı subtalamik nükleuslar ve substansiya nigra alanlarında da patolojik sinyal değişikliği saptanmıştır.

Maestri ve ark.^[8] sağlıklı görünen OTK eksikliği taşıyıcısı kadınlarla taşıyıcı olmayanları karşılaştırarak OTK eksikliğinin fenotipik varyasyonunu araştırmışlardır. Seksen dokuz aileden 175 kadın çalışmaya alınmıştır.^[8] Mutant OTK aleli taşıyıcısı 79 kadının 60'ı, taşıyıcı olmayan 96 kadının da 32'si hasta olarak saptanmıştır. Taşıyıcı ve taşıyıcı olmayanların günlük kreatinin atımlarının aynı olduğu, taşıyıcılarda önceden az protein alındığı için idrarla atılan nitrojen ve ürenin az olduğu; buna karşın, kandaki glutamin ile alanin düzeylerinin yüksek, sitrullin ve argininin de düşük olduğu görülmüştür. Bu bulgularla asemptomatik taşıyıcılarda genetik incelemenin ne kadar önemli olduğu anlaşılmıştır.^[8]

Ornitin transkarbamilaz eksikliği olan olgularda, ayrıntılı öyküde anne-baba akrabalığı ve küçük yaşta şüpheli kardeş ölümü mutlaka sorgulanmalıdır. Bazılarında, olgumuzda da kısmen olduğu gibi, öyküde bu özelliklerin bulunmaması ve ileri yaşta enzim eksikliğinin nadir

olarak görülmesi tanının gecikmesine yol açabilir. Oysa, kan amonyak düzeyinin erken dönemde incelenmesi, erken tedaviye olanak sağlayacağı için prognozu iyi yönde etkileyecektir. Düşük protein içerikli diyetin yanı sıra amonyak atılımını sağlayan sodyum benzoat, sodyum fenilasetat gibi tedavilerin uygulanması, ciddi beyin hasarı ve ölümün önlenmesi açısından oldukça önemlidir.^[3,14] Ancak, yine de günümüzde en etkili tedavi rejimi diyaliz, özellikle de hemodiyalizdir.^[18] Olgumuzda ise, buna gerek kalmadan diyet ve benzoat tedavisiyle yeterli iyileşme sağlanmıştır.

Sonuç olarak, herhangi bir yaşta proteinli gıdalardan kaçınan bireylerde hafif ya da ağır klinik bulguların ve epizodik nörolojik tabloların varlığında, anne-baba akrabalığı ile küçük yaşta şüpheli kardeş ölümü öyküsü olsun veya olmasın, üre siklus defektleri ve bunların da en sık görüleni olan OTK eksikliği mutlaka düşünülmelidir. Kesin tanı için karaciğerde OTK enzim aktivitesinin gösterilmesi ya da DNA analizinin yapılması gerekmektedir. Erken tanı ve tedavi ile izlem sırasında seri EEG incelemelerinin yapılması, ciddi beyin hasarı ve ölümün önlenmesi açısından hayati değer taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Walle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 1187-232.
2. Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Walle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.1909-63.
3. Gaspari R, Arcangeli A, Mensi S, Wismayer DS, Tartaglione T, Antuzzi D, et al. Late-onset presentation of ornithine transcarbamylase deficiency in a young woman with hyperammonemic coma. *Ann Emerg Med* 2003;41:104-9.
4. Takanashi J, Kurihara A, Tomita M, Kanazawa M, Yamamoto S, Morita F, et al. Distinctly abnormal brain metabolism in late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Neurology* 2002;59:210-4.
5. Brunquell P, Tezcan K, DiMario FJ Jr. Electroencephalographic findings in ornithine transcarbamylase deficiency. *J Child Neurol* 1999;14:533-6.
6. Bogdanovic MD, Kidd D, Briddon A, Duncan JS, Land JM. Late onset heterozygous ornithine transcarbamylase deficiency mimicking complex partial status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:813-5.
7. Pridmore CL, Clarke JT, Blaser S. Ornithine transcarbamylase deficiency in females: an often overlooked cause of treatable encephalopathy. *J Child Neurol* 1995;10:369-74.
8. Maestri NE, Lord C, Glynn M, Bale A, Brusilow SW. The phenotype of ostensibly healthy women who are carriers for ornithine transcarbamylase deficiency. *Medicine* 1998;77:389-97.
9. Bachmann C. Mechanisms of hyperammonemia. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:653-62.
10. Ratnakumari L, Qureshi IA, Butterworth RF. Evidence for cholinergic neuronal loss in brain in congenital ornithine transcarbamylase deficiency. *Neurosci Lett* 1994;178:63-5.
11. Sökücü S. Üre siklusu ve hiperamonyemi. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. *Pediatri*. II. cilt, 2. basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1993. s. 23-5.
12. Gilchrist JM, Coleman RA. Ornithine transcarbamylase deficiency: adult onset of severe symptoms. *Ann Intern Med* 1987;106:556-8.
13. Call G, Seay AR, Sherry R, Qureshi IA. Clinical features of carbamyl phosphate synthetase-I deficiency in an adult. *Ann Neurol* 1984;16:90-3.
14. Nicolaidis P, Liebsch D, Dale N, Leonard J, Surtees R. Neurological outcome of patients with ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Arch Dis Child* 2002; 86:54-6.
15. Verma NP, Hart ZH, Kooi KA. Electroencephalographic findings in urea-cycle disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984;57:105-12.
16. Takanashi J, Barkovich AJ, Cheng SF, Kostiner D, Baker JC, Packman S. Brain MR imaging in acute hyperammonemic encephalopathy arising from late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:390-3.
17. Takanashi J, Barkovich AJ, Cheng SF, Weisiger K, Zlatunich CO, Mudge C, et al. Brain MR imaging in neonatal hyperammonemic encephalopathy resulting from proximal urea cycle disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1184-7.
18. Mathias RS, Kostiner D, Packman S. Hyperammonemia in urea cycle disorders: role of the nephrologist. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1069-80.