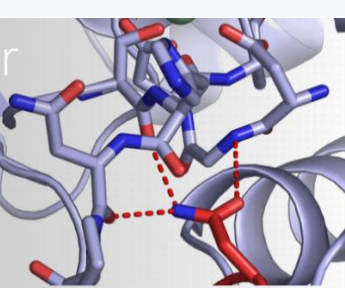


Nasjonal kompetansetjeneste for
medfødte stoffskiftesykdommer



Hyperammonemi- medfødte stoffskiftesykdommer

Trine Tangeraas

Sept 2017

To hovedbudskap :

1. Mål ammoniakk hos alle med encefalopati og alle nyfødte med sepsismistanke
2. Start behandling-unngå forsinkelse-mye kan oppnås i påvente av dialyse!

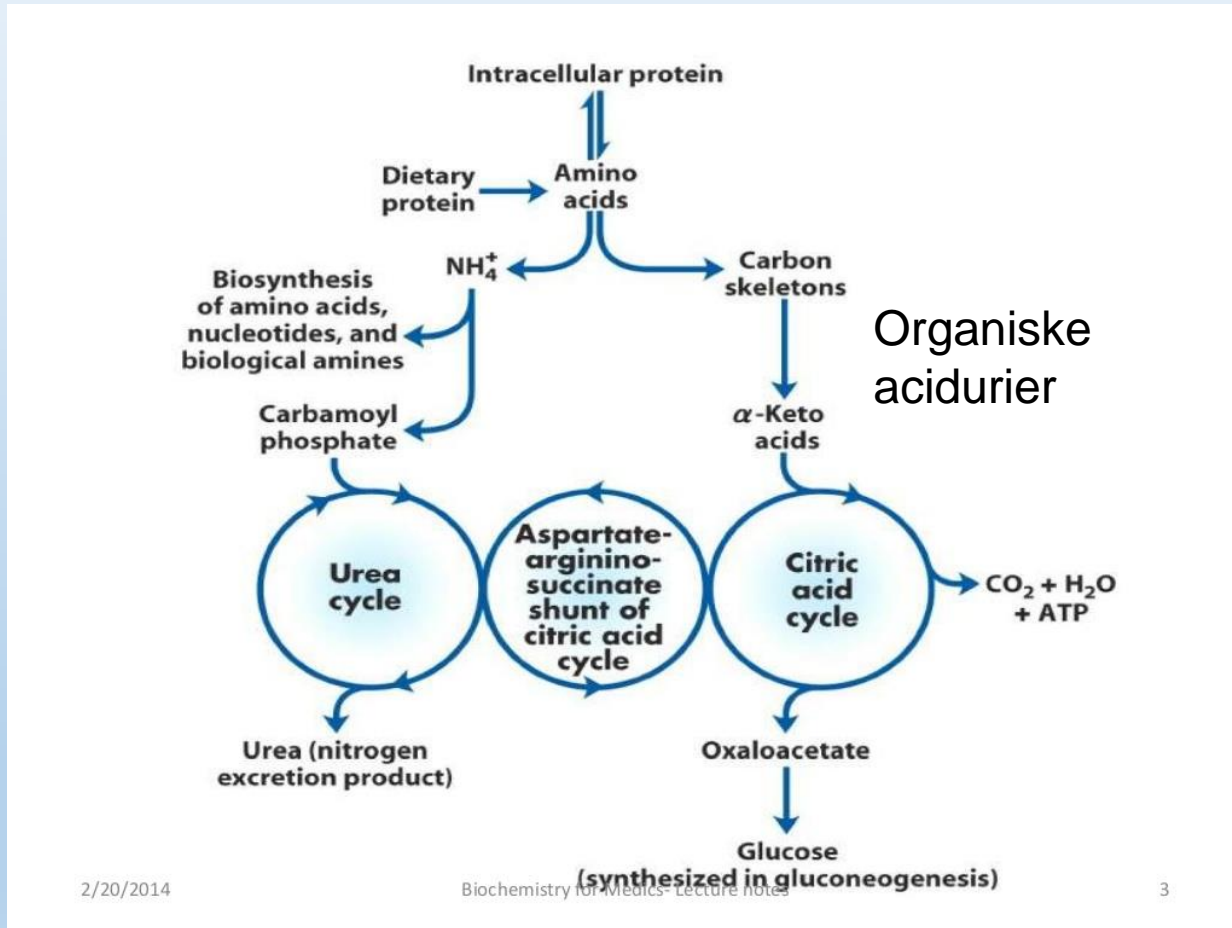
Kasuistikk-1

- Gutt, uke 37, FV2210g, (sectio, veksthemming)
- 3. levedøgn : Suger dårligere, 10% vekttap
 - Slapp og puster fort
- 4. levedøgn->nyfødt intensiv lokal sykehus:
 - pH 7,28, BE-10, bicarb 16, laktat 3
 - Dehydrert, svært slapp, sepsisbeh, neg CRP
- 5. levedøgn
 - Apneer, komatøs, intuberes->krampeanfoll
 - Glukose 10% startes
- **Metabolsk sykdom?**

Overflyttes universitetssykehus

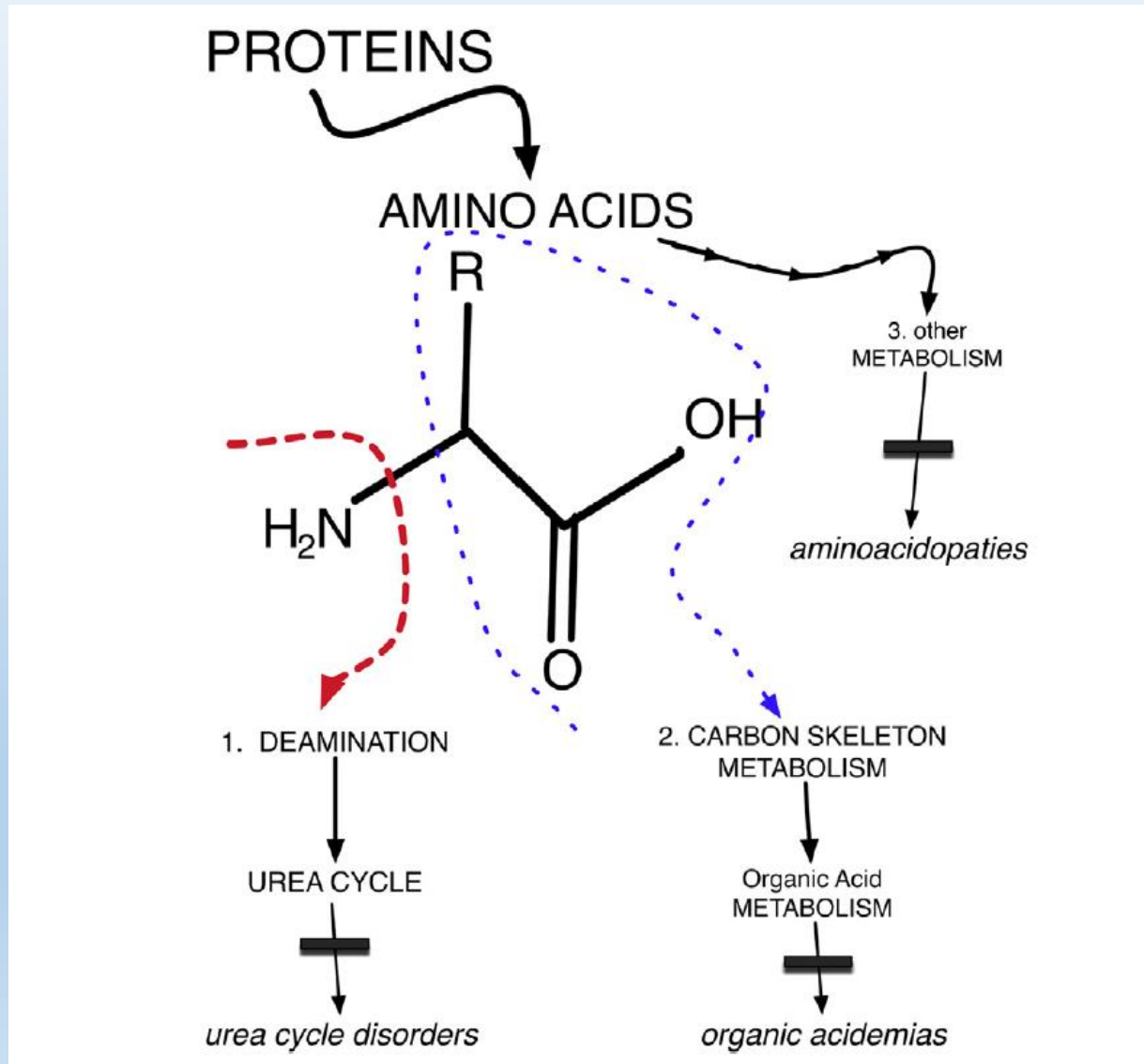
- 5.5 døgn gammel ved mottak
- Vurderes nærmest moribund
- KI 2130: Ammoniakk 1342umol/l
- KI 2300: Ammoniakk 1708umol/l

Litt biokjemi: Nitrogen frigjøres fra aminosyrer:



Legg merke til at ureasyklus og Krebs syklus «kommuniserer med substrat»--Aspartat fra Krebs inkorporeres i ureayklus

Ammoniakk dannes under metabolismen av aminosyrer



ammoniakk $< 50 \mu\text{mol/}$ til
systemsirkulasjon



Hepatic veins

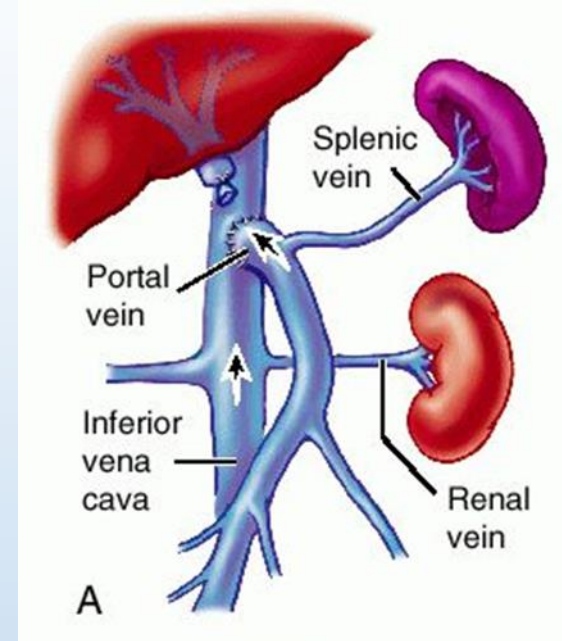
Omsetning av
aminosyrer i leveren

Portal vein

ammoniakk $> 200\text{-}300 \mu\text{mol/l}$ i
vena porta



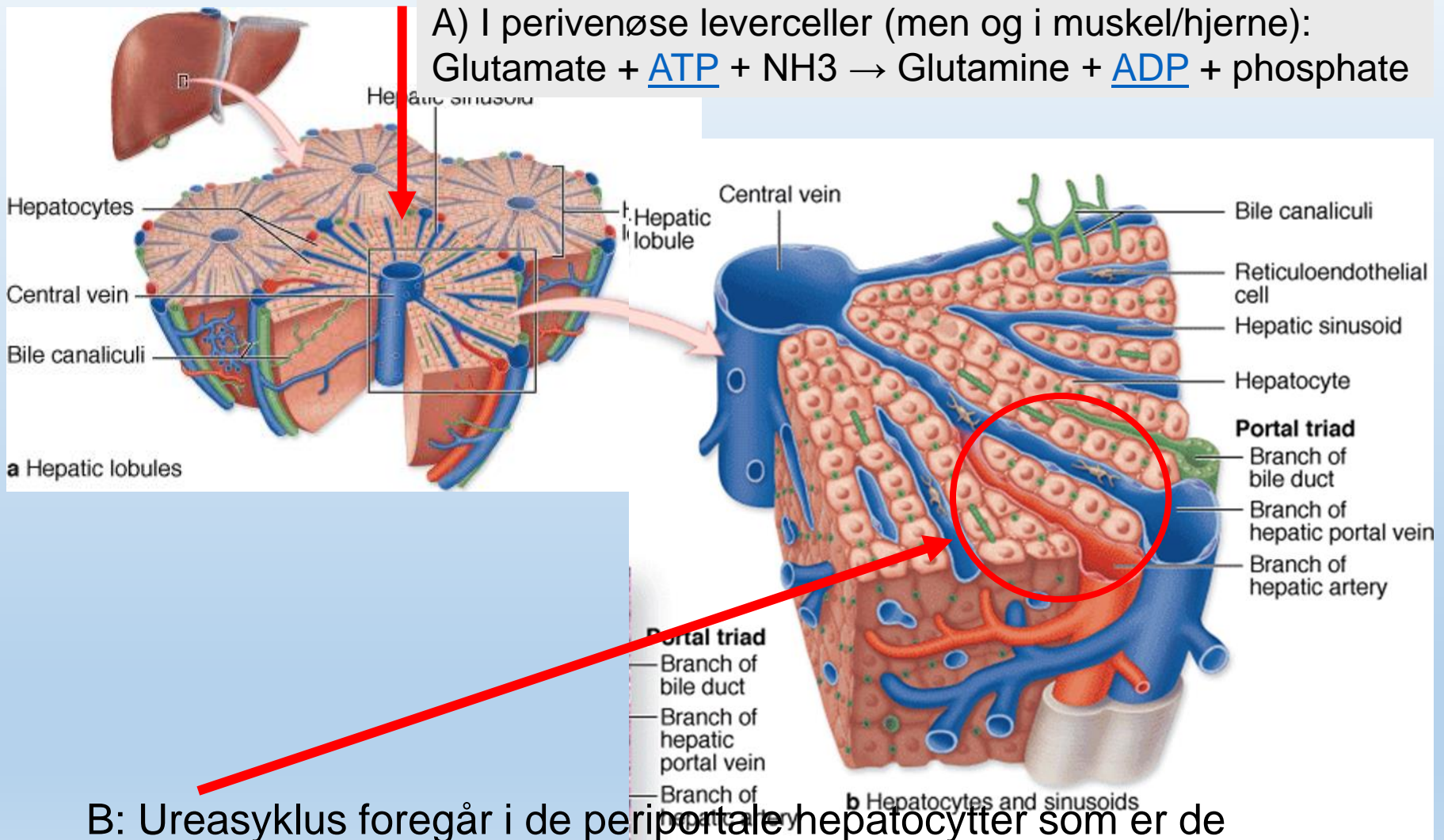
Hvor kommer ammoniakk fra? Svar:
ureaseproduserende bakterier i tarm
+ omsetning av aminosyrer i lever



Portocaval
shunt

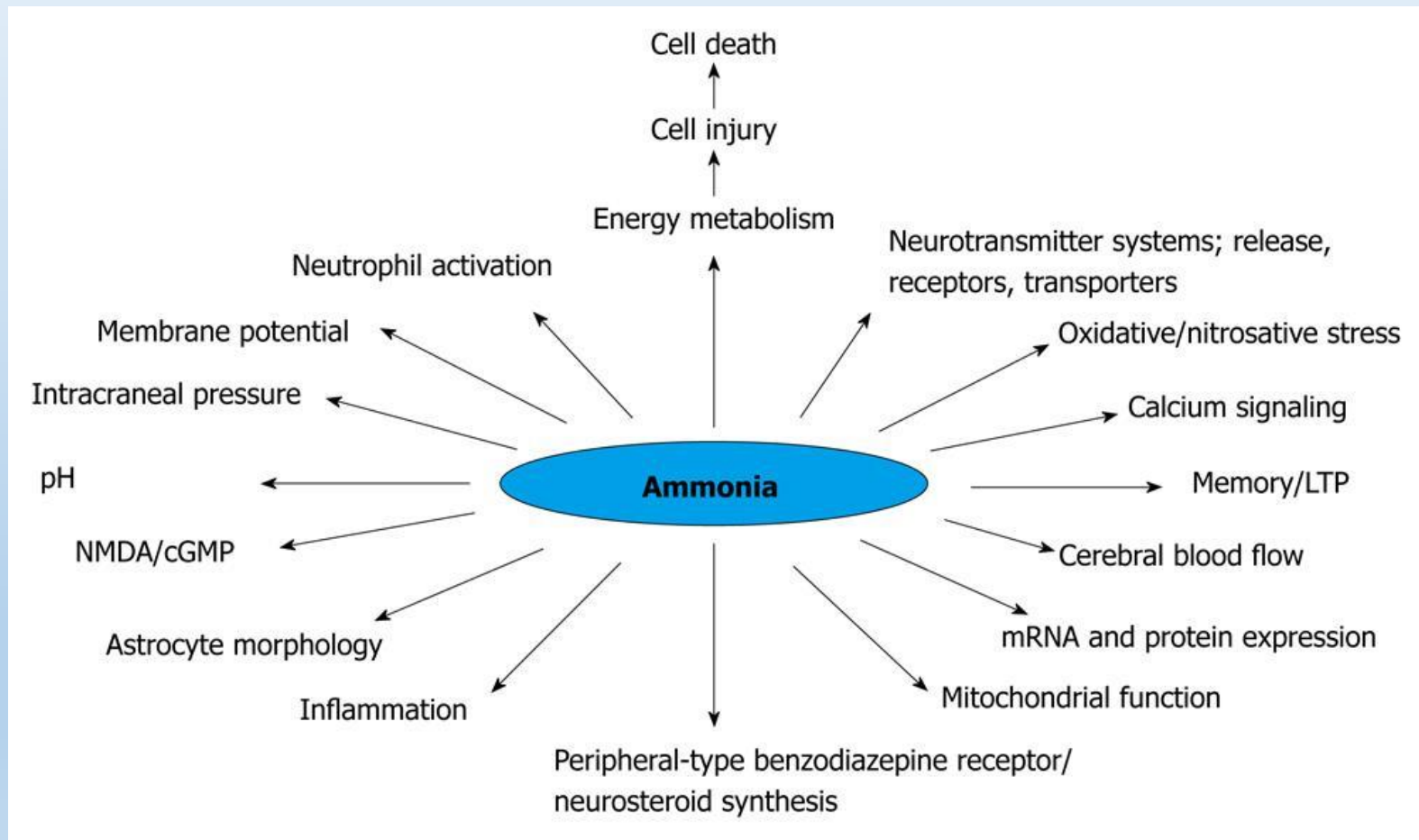
To ammoniakk senkende systemer—ureasyklus langt viktigst

A) I perivenøse leverceller (men og i muskel/hjerne):
Glutamate + ATP + NH₃ → Glutamine + ADP + phosphate



B: Ureasyklus foregår i de periportale hepatocytter som er de eneste celler i kroppen som har hele ureasyklus

Ämmoniakk er nevrotoksisk



Referanseverdier ammoniakk

- Premature: 50-150 $\mu\text{mol/l}$
- Terminbarn: 50-75 $\mu\text{mol/l}$
- 0-12 mnd: $<50 \mu\text{mol/L}^*$
- ≥ 1 år: $<32 \mu\text{mol/L}^*$
- Syke nyfødte kan ha opptil 150 $\mu\text{mol/L}$ -(200) ved sepsis
- **$>200 \mu\text{mol/L}$: Tenk metabolsk årsak!**

* Laboratoriehåndboka ved avd for med biokjemi OUS/ www.prosedyrer.no

Vanligste årsak til forhøyet ammoniakk: Feil prøvetaking-ofte ammoniakkverdier 50-100

- EDTA plasma/
heparinplasma tas på
vakuumrør, settes
umiddelbart på is
- kjølesentrifugeres, plasma
må avpipetteres innen 20
min
- Tilsendte prøver sammen
med kontroll på tørris—selv
da stiger ammoniakk noe
ved langvarig transport
- **Feilkilder:**
- Langvarig stase
- For lite blod (glasset må
fylles helt opp)
- Prøve stått for lenge på
benk (og ikke satt på is)
- Ammoniakk må tas som
venøs/arteriell prøve,*ikke
kapillærprøve*

Hyperammonemi

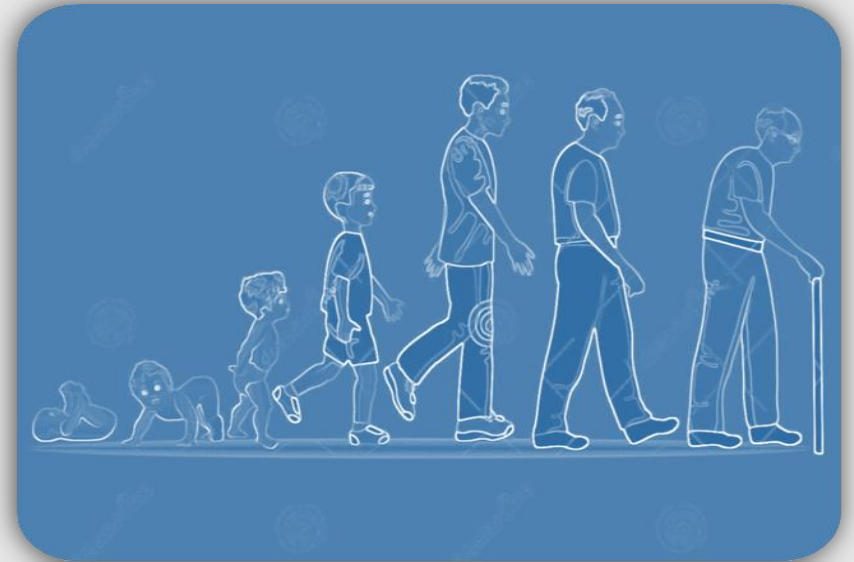
- **Primære årsaker**

- Ureasyklusdefekter

- Neonatal debut ca 50%
- Senere debut (>1mnd, barn → voksen): 50%

- **Sekundære årsaker**

- Redusert substrat til ureasyklus =>
- Toksisk metabolitt påvirkning på ureasyklus



Hyperammonemi-årsaker

Primær hyperammonemi

- Ureasyklusdefekter
- -og assosierte transport defekter

Sekundær hyperammonemi

Øket produksjon/hemmet omsetning

- Tarmblødning
- Medikamenter (eks peg-aspariginase, steroider, en rekke epilepsimedisiner for eksempel Valproat)
- Bakteriell overvekst/urease spaltende bakterier
- Nyresvikt
- **Sekundært til andre metabolske sykdommer**

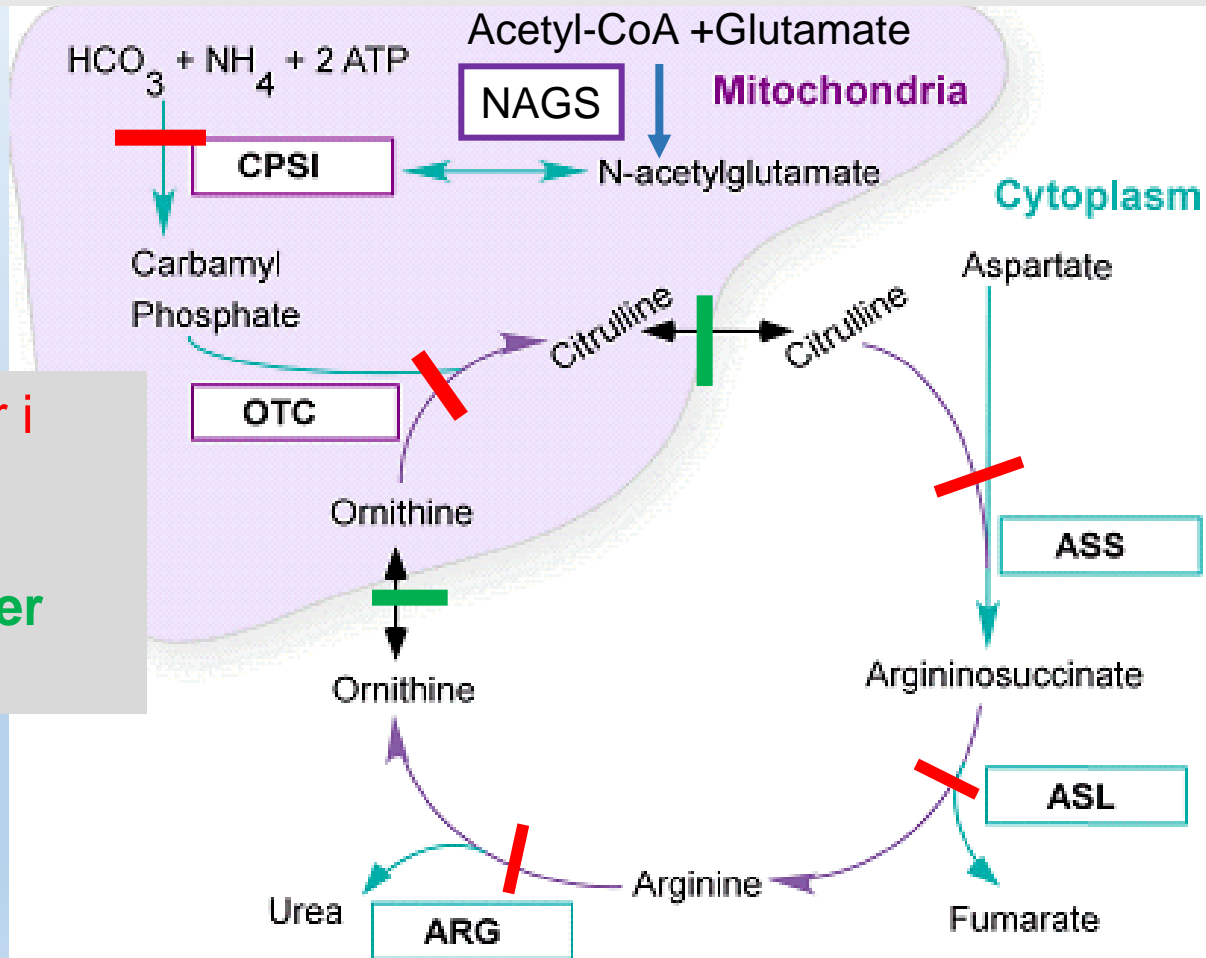
Nedsatt eliminasjon

- Portosystemisk shunting
- Leversvikt/cirrhose/akutt hepatitt

Primære ureasyklusdefekter

5 primære defekter i ureasyklus: Rødt

2 transportdefekter grønt

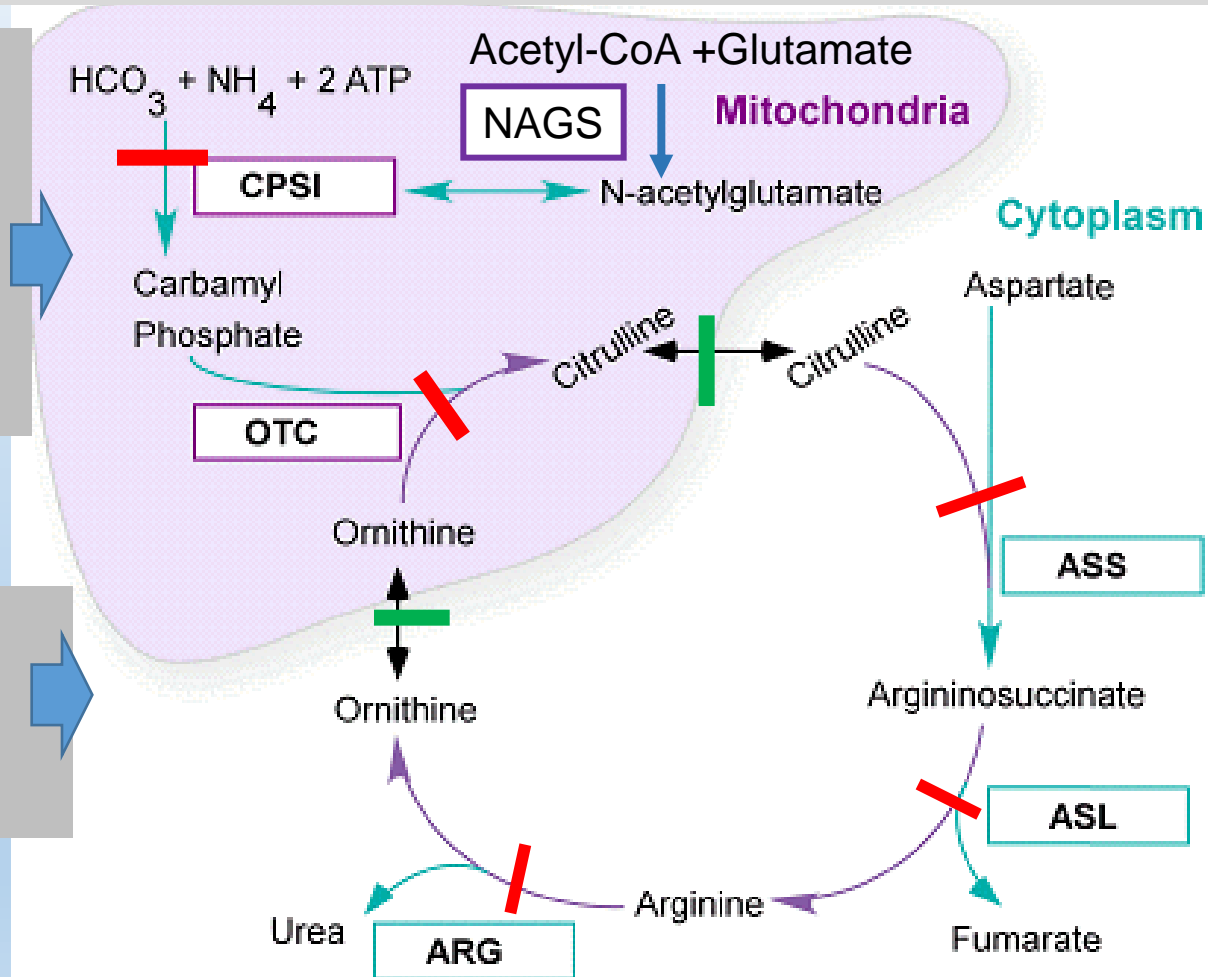


Anbefales: Haberle OJRD 2012:

Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders

Primære ureasyklusdefekter

Ikke mulig med nyfødtscreening ved proksimale defekter: CPS1, NAGS og OTC,



Flere land har nyfødtscreening for distale defekter: ASS, ASLD og ARG

Anbefales: Haberle OJRD 2012:

Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders

Sekundær hyperammonemi

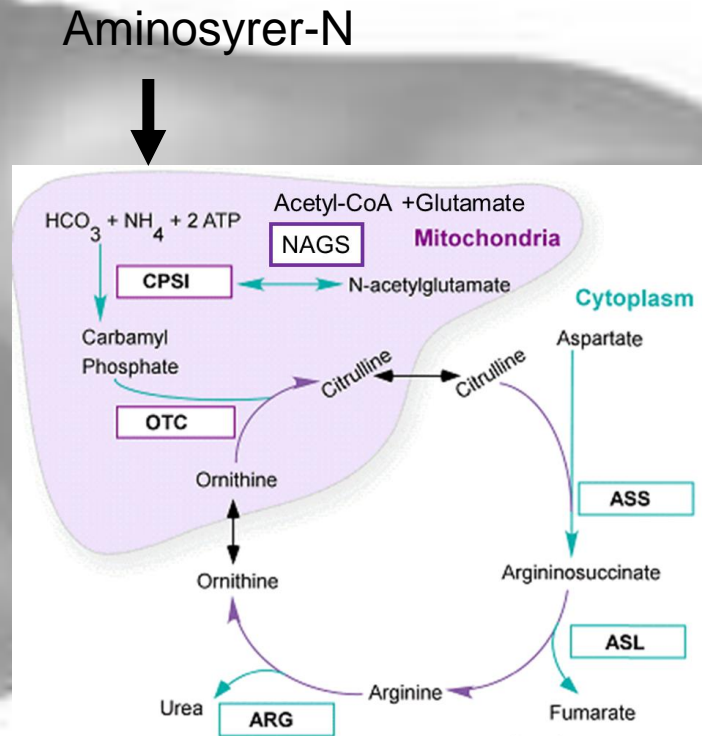
ofte intensivavdelinger-svært syke barn

- **Tarmblødning, steroider** (hhv mer protein/ proteinkatabolisme-> urea stiger>brytes ned av bakt-> frigjør ammoniakk,
- **Karnitinmangel, eks Valproat-indusert** (Valproat er en oddekjedet fettsyre, brytes ned til bla propionsyre som kan hemme proksimale del av ureasyklus; i tillegg forbrukes kroppens karnitin, karnitin er viktig for å få fettsyrene inn i mitokondriene: Behandling er 1) redusere/stoppe valproat, 2)gi karnitin tilskudd og 3) Carbaglu kan også ha effekt men er sjelden nødvendig. Obs valproat indusert hyperammonemi kan forekomme ved normale s-konsentrasjoner)
- **Leversvikt:** Obs ammoniakknivå korrelerer ikke alltid med grad av encefalopati (kan være komatøs uten så høy ammoniakk)
- **Andre antiepileptika/medikamenter**

Hele ureasyklus- finnes kun i periportale hepatocytter

Ureayklus oppgaver:

1. Fjerne overskuddsnitrogen (omdanne ammoniakk til urea)
-
2. Produsere Arginin som er en viktig aminosyre i dannelsen av
-NO
-kreatinstoffskiftet in CNS (anapleurosis)

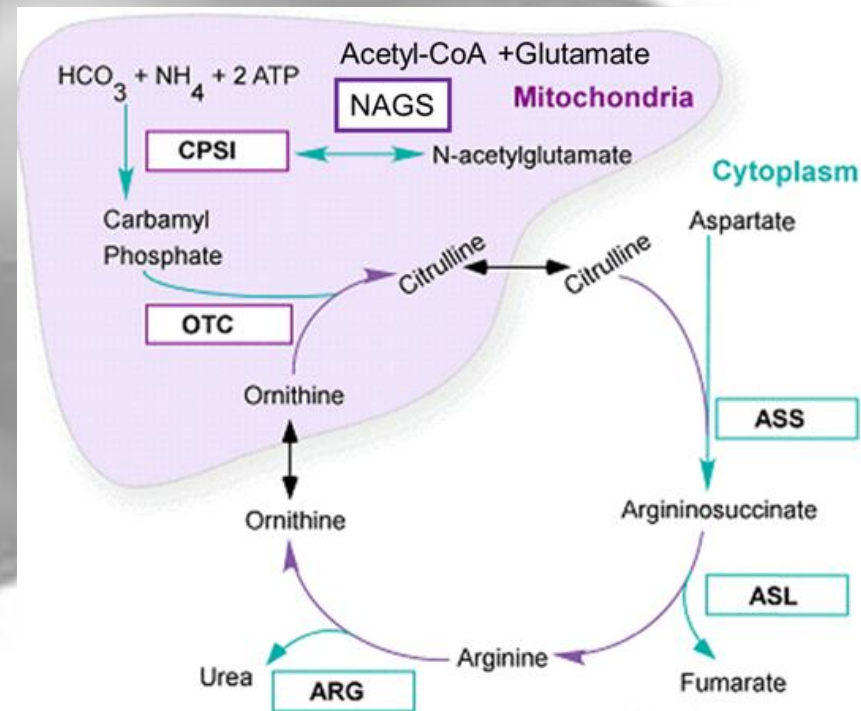


Hele ureasyklus- finnes kun i lever

Ureayklus defekter

De proksimale ureasyklusdefekter (defekter intramitokondrielt NAGS, CPS-1 og OTC) er de mest utfordrende fordi blokket opptrer før noe nitrogen er inkorporert.

Ureasyklusdefekter som ASS og ASL har allerede inkorporert hhv 1 og 2 nitrogen (glutamat og aspartat)



Sekundær hemming av ureasyklus-eks andre metabolske sykdommer

- Ammoniakk kan være sekundært forhøyet ved en rekke metabolske sykdommer pga toksisk sekundær hemming av ureasyklus og redusert tilgang på substrat som er essensielt for ureasyklus
- Andre metabolske sykdommer, særlig organiske acidurier, men også fettsyreoksidasjonsdefekter og mitokondriesykdommer, er til sammen hyppigere årsak til forhøyet ammoniakk enn primære ureasyklusdefekter
- **Organiske acidurier har oftest utslag på ketoner på urinstix i motsetning til ureasyklusdefekter**

Kasuistikk-1

- Gutt, født uke 37, FV2210g
- 3. levedøgn : Suger dårligere, 10% vekttap
 - Slapp og puster fort
- 4. levedøgn->nyfødt intensiv:
 - pH 7,28, BE-10, bicarb 16, laktat 3
 - Dehydrert, svært slapp, sepsisibeh, neg CRP
- 5. levedøgn
 - Apneer, komatøs, intuberes->krampeanfoll
 - Glukose 10% startes
- **Metabolsk sykdom?**

Overflyttes universitetssykehus

- 5.5 døgn gammel ved mottak
- Vurderes nærmest moribund
- KI 2130: Ammoniakk 1342umol/l
- KI 2300: Ammoniakk 1708umol/l

Hvilken type behandling(er) må startes ASAP?

Vennligst skriv ut skjemaet og send sammen med prøven.

**TIL BRUK FOR
 LABORATORIET
 IKKE SKRIV HER**

SBG03

Dato mottatt :

Sign.:

| | |
|---|--|
| REKVIRENT | PASIENT |
| Rekvirentnavn: Rekvirentkode/ID: Avd. /sykehus: Adresse: Postnr. /-sted: Telefon/calling: Kopi til: | Fødselsnr. (11 siffer): Etternavn: Fornavn: Adresse: Postnr./-sted: Bostedskommune: evt. Bostedsland: For innleggende pasienter Rikshospitalet Avsnitt <input type="checkbox"/> Rom <input type="checkbox"/> Seng <input type="checkbox"/> Innlagt <input type="checkbox"/> Poliklinisk <input type="checkbox"/> Kvinne <input type="checkbox"/> Mann <input type="checkbox"/> |
| Kliniske opplysninger : Sammenfatning av sykehistorie/spesielle ønsker: | Prøve : <input type="checkbox"/> Urin <input type="checkbox"/> Heparinplasma <input type="checkbox"/> Serum <input type="checkbox"/> EDTA-plasma <input type="checkbox"/> EDTA-blod <input type="checkbox"/> Spinalvæske <input type="checkbox"/> Annet Dat.: <input type="text"/> d <input type="text"/> m <input type="text"/> å <input type="text"/> K: Faste: <input type="checkbox"/> Blodsnitte: <input type="checkbox"/> Prøveaker: <input type="text"/> |
| <i>Dersom rask analyse ønskes, må behandelende lege kontakte en av avdelingens leger på tlf. 23 07 10 48</i> | |
| Medikamenter/spesiell ernæring: | |

Fyll ut to rekvisisjoner
 en til blod
 en til urin

www.oslo-universitetssykehus.no

Laboratorieklinikken

Avdeling for medisinsk biokjemi

Tlf 23071048

RING OG AVTAL!

Seksjon for biokjemisk genetik

https://rikshospitalet.no/for-pasienter/om-oss/

- Kliniske data/laboratoriefunn:**
- | | | | |
|---|---|--|--|
| Generelle funn: | <input type="checkbox"/> Skjelettanomalier | Gastrointestinale funn: | Laboratoriefunn: |
| <input type="checkbox"/> Vekstretardasjon | <input type="checkbox"/> Rakitt | <input type="checkbox"/> Brekninger | <input type="checkbox"/> Acidose pH..... |
| <input type="checkbox"/> Mikrocephali | Nevrologiske funn: | <input type="checkbox"/> Diaré | <input type="checkbox"/> Ketose |
| <input type="checkbox"/> Macrocephali | <input type="checkbox"/> Mental retardasjon | <input type="checkbox"/> Spisevegring | Laktatverdi |
| <input type="checkbox"/> Dysmorfe trekk | <input type="checkbox"/> Motorisk retardasjon | Nefrologiske funn: | <input type="checkbox"/> Hyperglykemi Glukose . . |
| <input type="checkbox"/> Leversykdom | <input type="checkbox"/> Hypertoni | <input type="checkbox"/> Nyrestein | <input type="checkbox"/> Hypoglykemi Glukose . . . |
| <input type="checkbox"/> Splenomegali | <input type="checkbox"/> Hypotoni | Ernæring: | <input type="checkbox"/> Hyperammonemi NH ₃ . . . |
| <input type="checkbox"/> Hudanomalier | <input type="checkbox"/> Muskelsvakhet/pareser | <input type="checkbox"/> Oral | <input type="checkbox"/> Anemi Hb |
| <input type="checkbox"/> Øyeanomali | <input type="checkbox"/> Nystagmus | <input type="checkbox"/> Parenteral | <input type="checkbox"/> Neutropeni |
| <input type="checkbox"/> Påfallende lukt | <input type="checkbox"/> Ufrivillige bevegelser | Genetikk: | <input type="checkbox"/> Trombocytopeni |
| <input type="checkbox"/> Døvhets | <input type="checkbox"/> Epileptogene anfall | <input type="checkbox"/> Foreldre beslektet | <input type="checkbox"/> Koagulasjonsforstyrrelse |
| <input type="checkbox"/> Gjentatte infeksj. | <input type="checkbox"/> Letargi/koma | <input type="checkbox"/> Metabolsk sykdom i familien | <input type="checkbox"/> Vakuoliserte lymfocytter |
| <input type="checkbox"/> Hyperventilasjon | <input type="checkbox"/> Avvikende oppførsel | Etnisitet..... | |

Prøvetaking : Til generell metabolsk screening trenger vi urin og serum til CDT. Spesifikke problemstillinger kan kreve andre analyser/materialer²

Urin¹: Minimum 10 mL urin, helst morgenurin. Ingen tilsetninger.

Serum til CDT og ultralange fettstoffer/lytansyre: 1 mL prøvemateriale.

Plasma fra heparinblod og spinalvæske til aminosyreundersøkelse³ : 0,5 - 1 mL prøvemateriale. Heparinblod og spinalvæske sentrifugeres og avpipetteres innen 30 min. Pasienten bør være fastende når blodprøve tas. Når det tas spinalvæske, må det samtidig tas heparinplasma.

Plasma fra EDTA-blod til acylcarnitinundersøkelse⁴ : 0,5 mL prøvemateriale. Plasma avpipetteres innen 30 min.

DNA-analyse: 0,5-1 mL EDTA-blod. Etter avtale med laboratoriet.

Enzymanalyser: Kun etter avtale med laboratoriet.

¹ **Må fryses umiddelbart og sendes på torris til laboratoriet.** ² **Se litteratur**

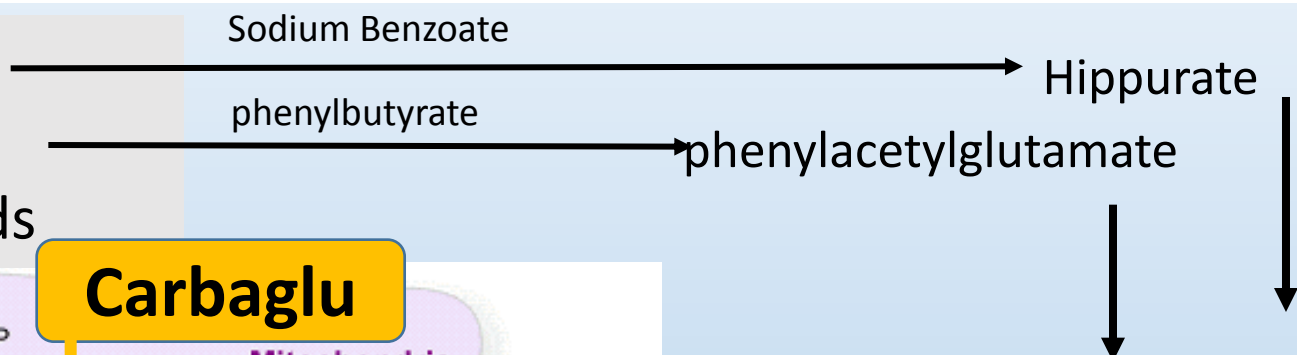
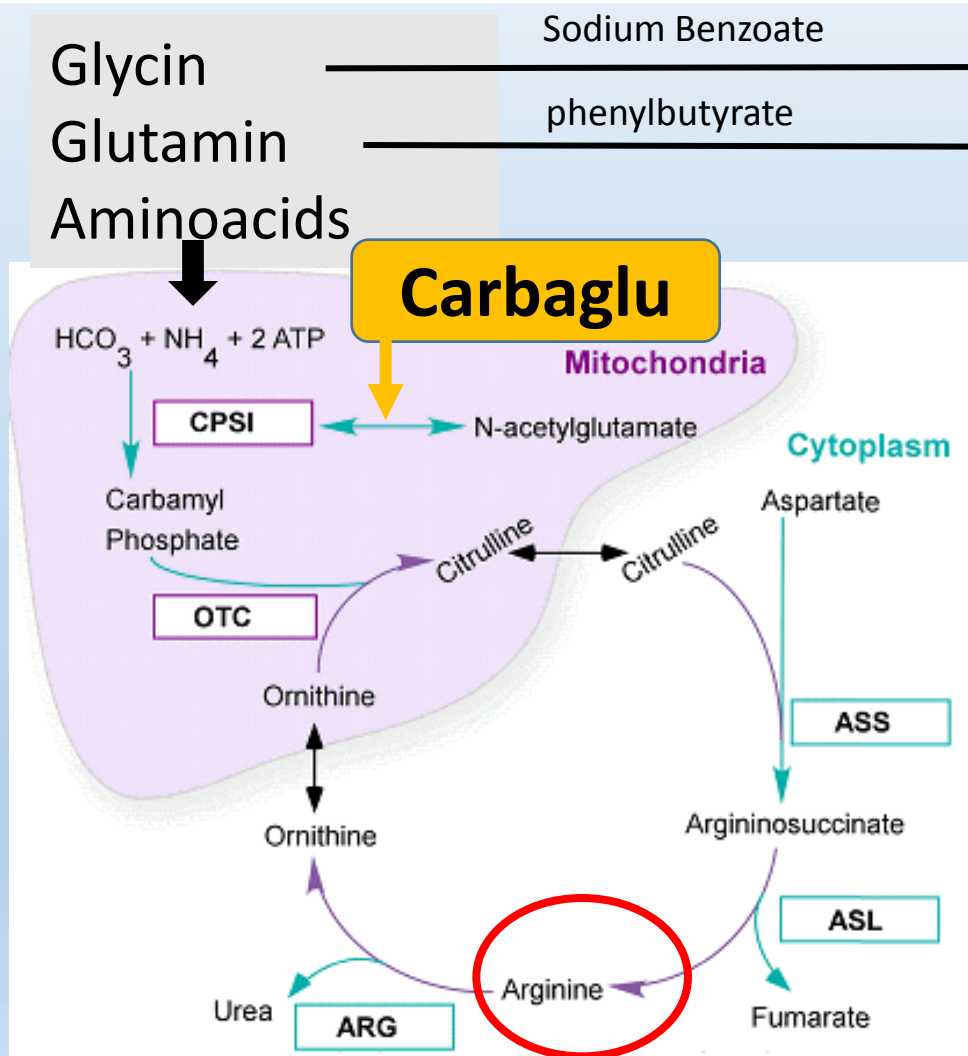
For analyseservertor se Laboratoriehåndboka

Intranett: Mitt Skrivebord > Enheter > Klinikk > Velg klinikk her > Laboratorieklinikken > Medisinsk biokjemi
 Internett: www.rikshospitalet.no > Avd. for med. Biokjemi

2.—parallele tiltak hyperammonemi: Start behandling

- Stoppe mat, start iv glucose 15%: Nyfødt 10-15mg/kg/min(insulin 0.01-0.05IE/kg/h ved høyt blodsukker, ikke reduser glukose). 100kcal/kg/d
- Tilsett iv fett (eks clinoleic) 2g/kg/d når fettsyreoksidasjonsdefekt er utelukket
- Gi iv karnitin, vitamin B12, Biotin, Riboflavin
- Carbaglu (metningsdose 100-200mg/kg)
- Ammonia scavengers—se neste slide
- Dialyse (start forberedelse ved ammoniakk > 300umol/l som ikke faller raskt på behandling dvs innen 4-6t)

Hyperammonemi behandling før diagnose:
 Mål: Oppnå anabolisme, fjerne nitrogen, stimulere resten av ureasyklus!



hemofiltration

«Forhøyet ammoniakk =«ureasyklusbehandling»

- Oppnå anabolisme med glukose (og fett når utelukket FAO)
- Avlaster ureasyklus med alternativ nitrogen-utskillelse : Na Benzoat bindes til glycin og Na fenylybuturat til glutamin; produktene skilles ut i urin
- Stimulerer proksimale ureasyklus: Carbaglu (virker kun ved proksimale ureasyklusdefekter som NAGS og av og til CPS-1. **MEN**: Har ofte god effekt på sekundær ureasyklussvikt forårsaket av organiske acidurier. Carbaglu finnes kun i tablett-form (200mg løses i vann og gis på sonde)
- Stimulere distale ureasyklus: Start Arginin (Arginin hydroklorid)
- NB! Må reinnføre noe protein (0,5g/kg/d) etter 24 timer for unngå re-katabolisme og mangel på essensielle aminosyrer

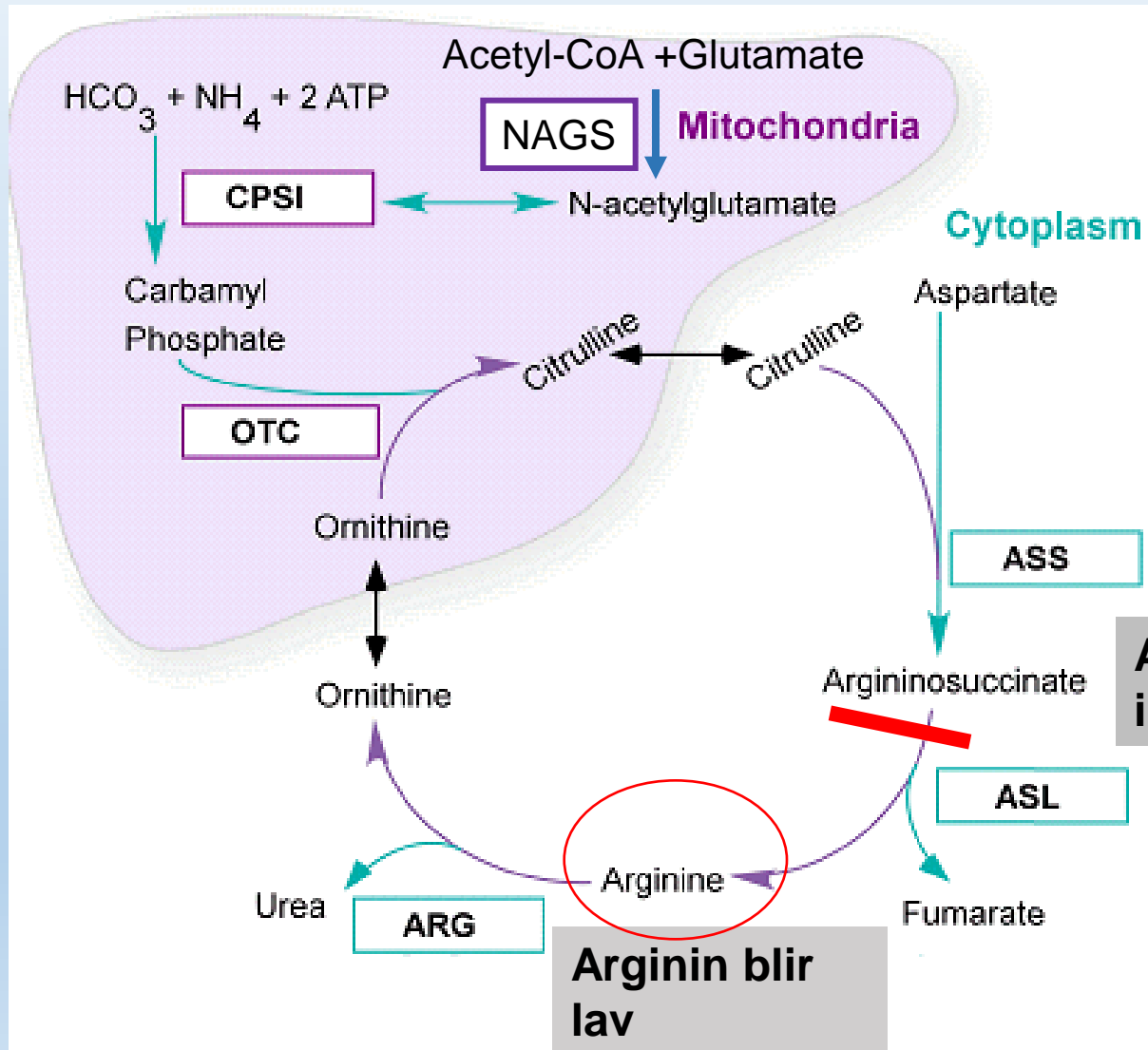
Diagnose kasuistikk

Argininosuccinat Lyase defekt (ASLD)

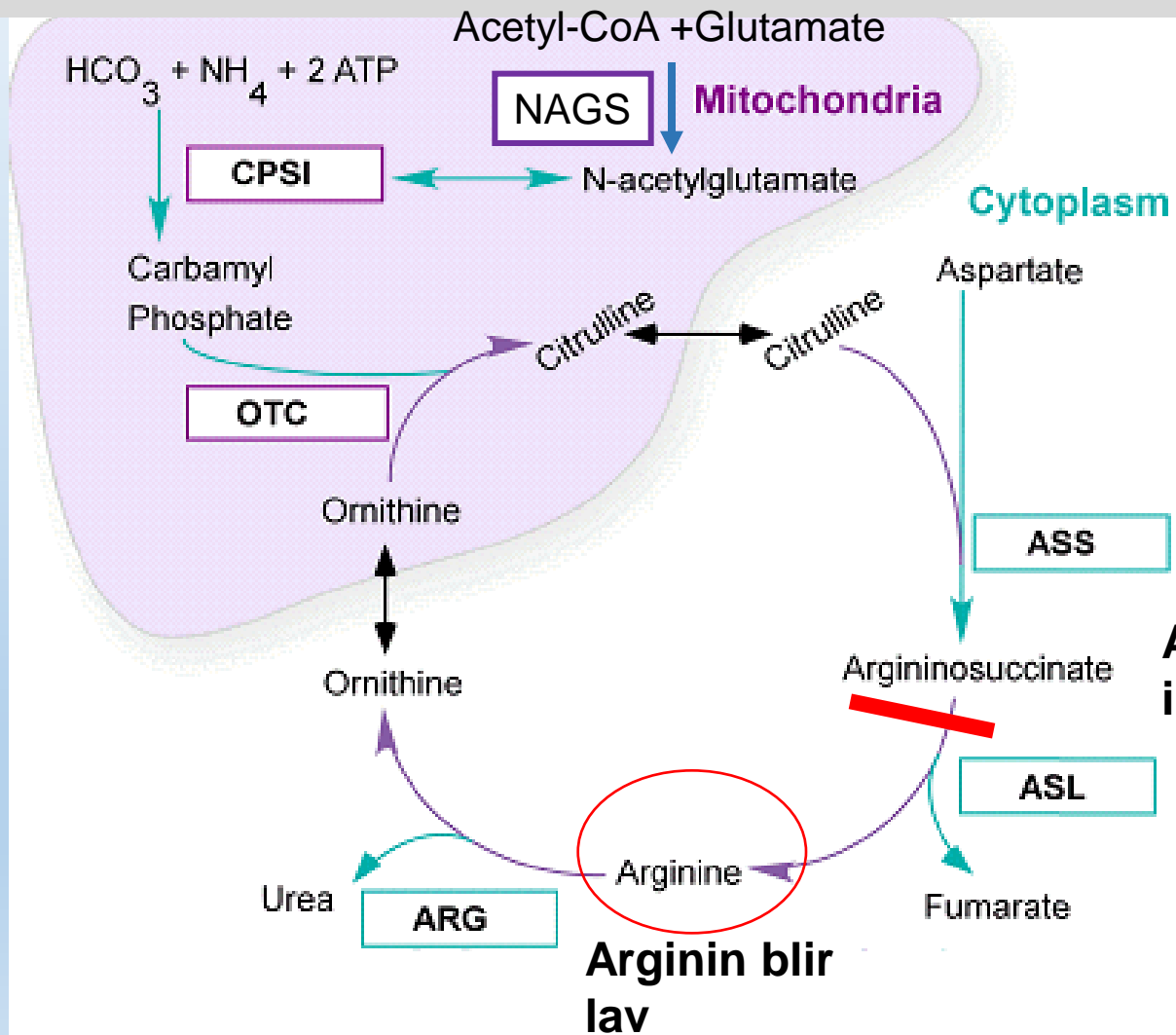
-En ureasyklus defekt

Diagnostikk ureasyklusdefekter:

P-aminosyrer og urin ved ASLD defekt:



Diagnostikk: P-aminosyrer og urin ved ASLD defekt:



**Argininosuccinat
i urin høy!**

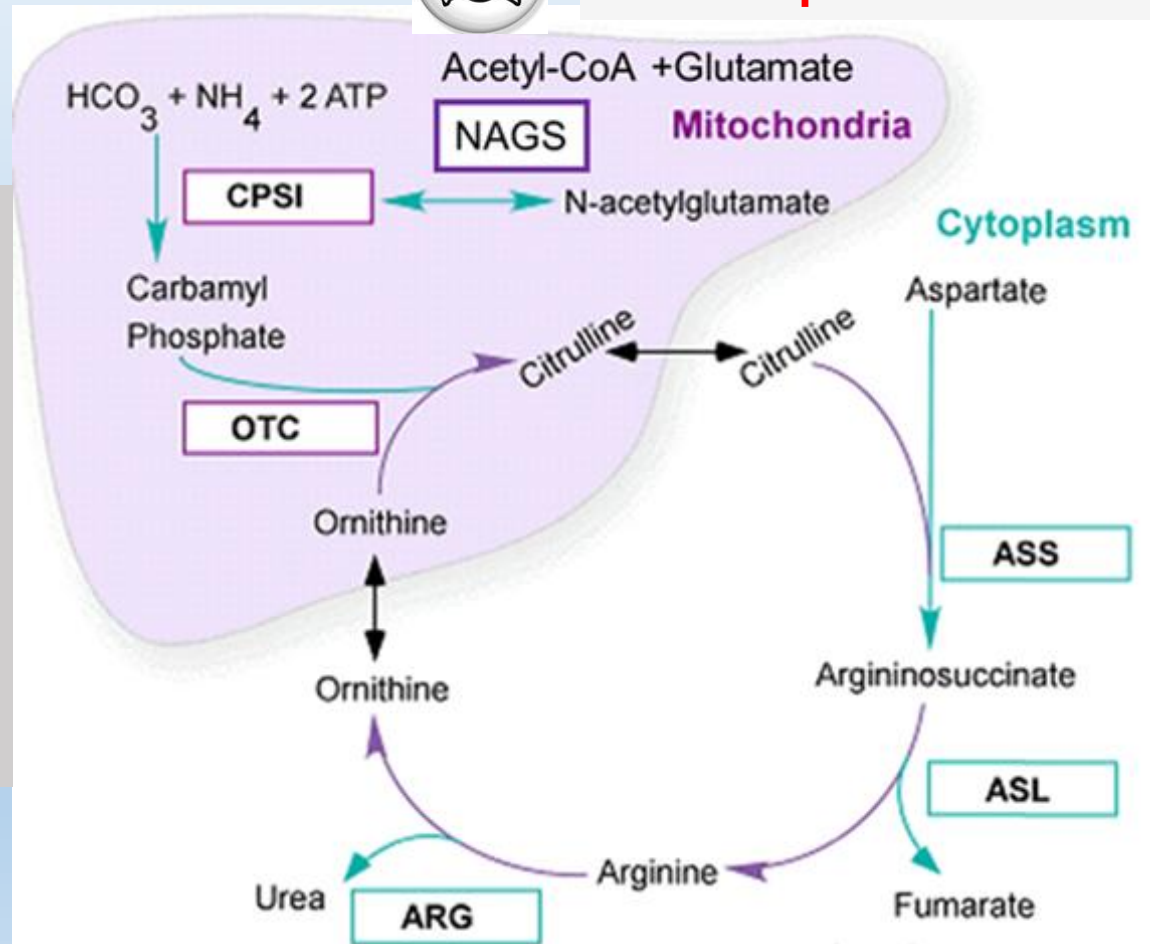


Hyperammonemi ved organiske acidurier, for eksempel Metylmalonsyreemi/Propionsyreemi

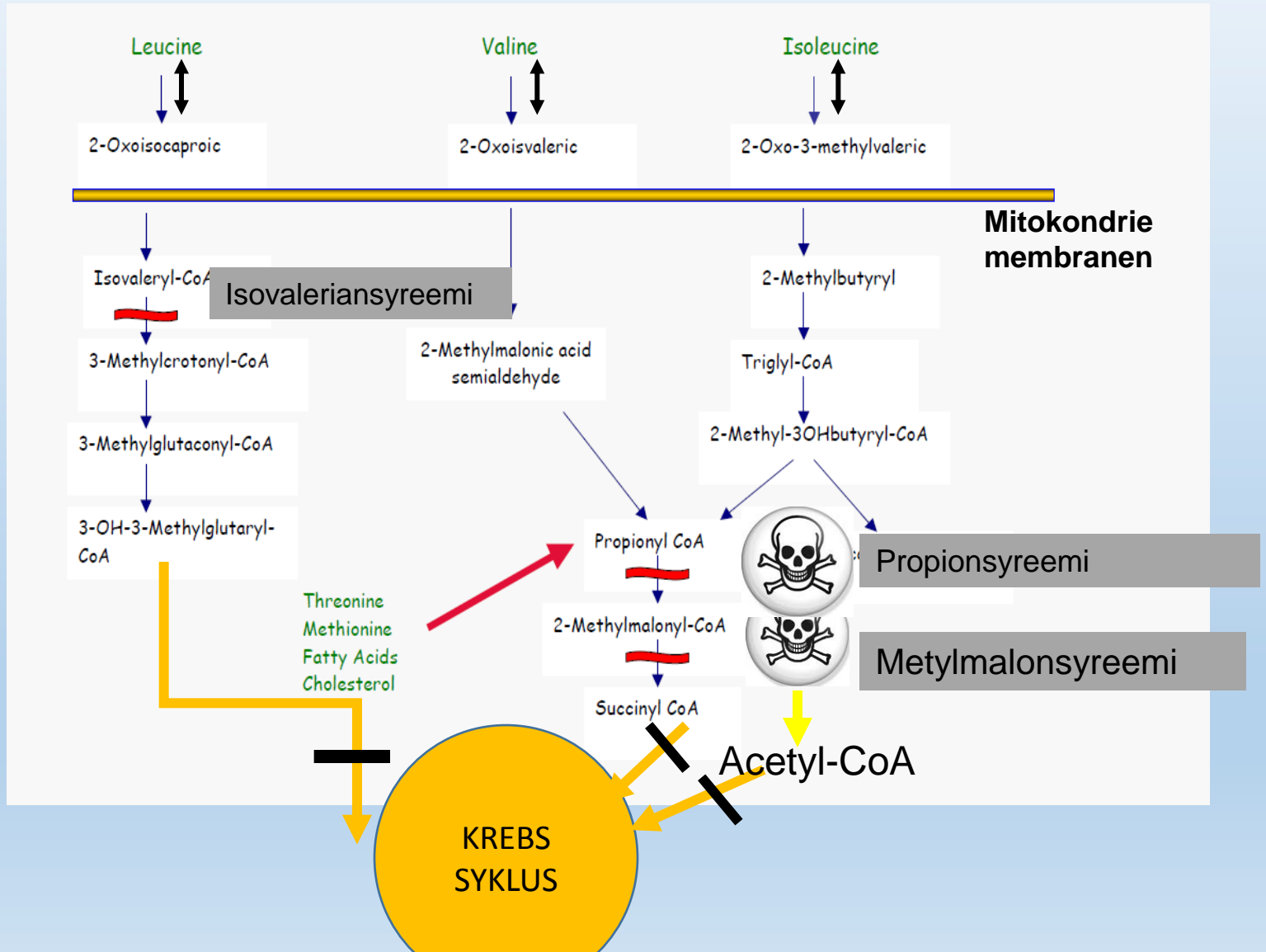


Eks propionsyre er toksisk, hemmer proksimale ureasyklus

Carbaglu, opprinnelig laget for NAGS defekt, stimulerer proksimale ureasyklus og er ofte et effektivt mottiltak mot forhøyet ammoniakk ved organiske acidurier



Organiske acidurier: Det hoper seg opp toksiske metabolitter før blokket og det blir mangel på substrat til Krebs syklus—dvs sekundær energimangel



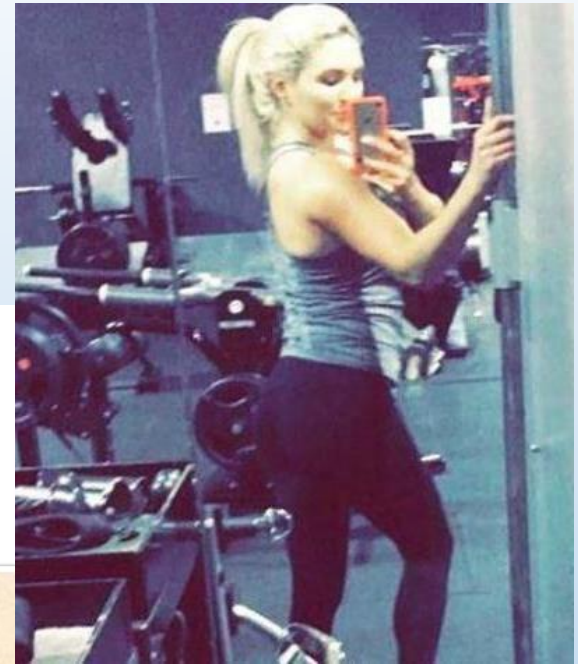
Primære ureasyklusdefekter

- **Samlet incidens 2017: 1:52.000**

- (multisenterstudie Tyskland/Sveits/Østerrike, Nettessheim OJRD 2017)

- Neonatal debut (50%): Alltid friskt intervall i timer, dager (uker) før intoksikasjonsbilde/sepsisbilde: Slapp/letargisk, oppkast, hypotermi, initial respiratorisk alkalose(50%) deretter oftesekundær metabolsk acidose dehydrering-----→apne, hjerneødem,kramper koma
- Senere debut: Mye mer varierende presentasjon:Kronisk forløp med failure to thrive, magesmerter, cyklisk oppkast, proteinvegrende, leversvikt, akutt post-partum psykose, ataksi, migrene, psykoser

Fitness—det er fali, det



Tobarnsmor (25) døde av å spise for mye protein

Publisert: for en måned siden
Sist oppdatert: for en måned siden



Maria Schiller Tønnessen
Tips meg

Del på Facebook

Del på Twitter

Funnet bevisstløs i sitt eget hjem.

Siden 2014 hadde den 25 år gamle australske tobarnsmoren Meegan Hefford konkurrert i bodybuilding.

Hun trente to ganger om dagen og gikk på en streng diett bestående av eggehviter og proteinshakes, som en del av forberedelsene til en ny konkurranse, da hun falt om bevisstløs i sin egen leilighet i Mandurah i Australia 19. juni, skriver [Australia News 7](#).



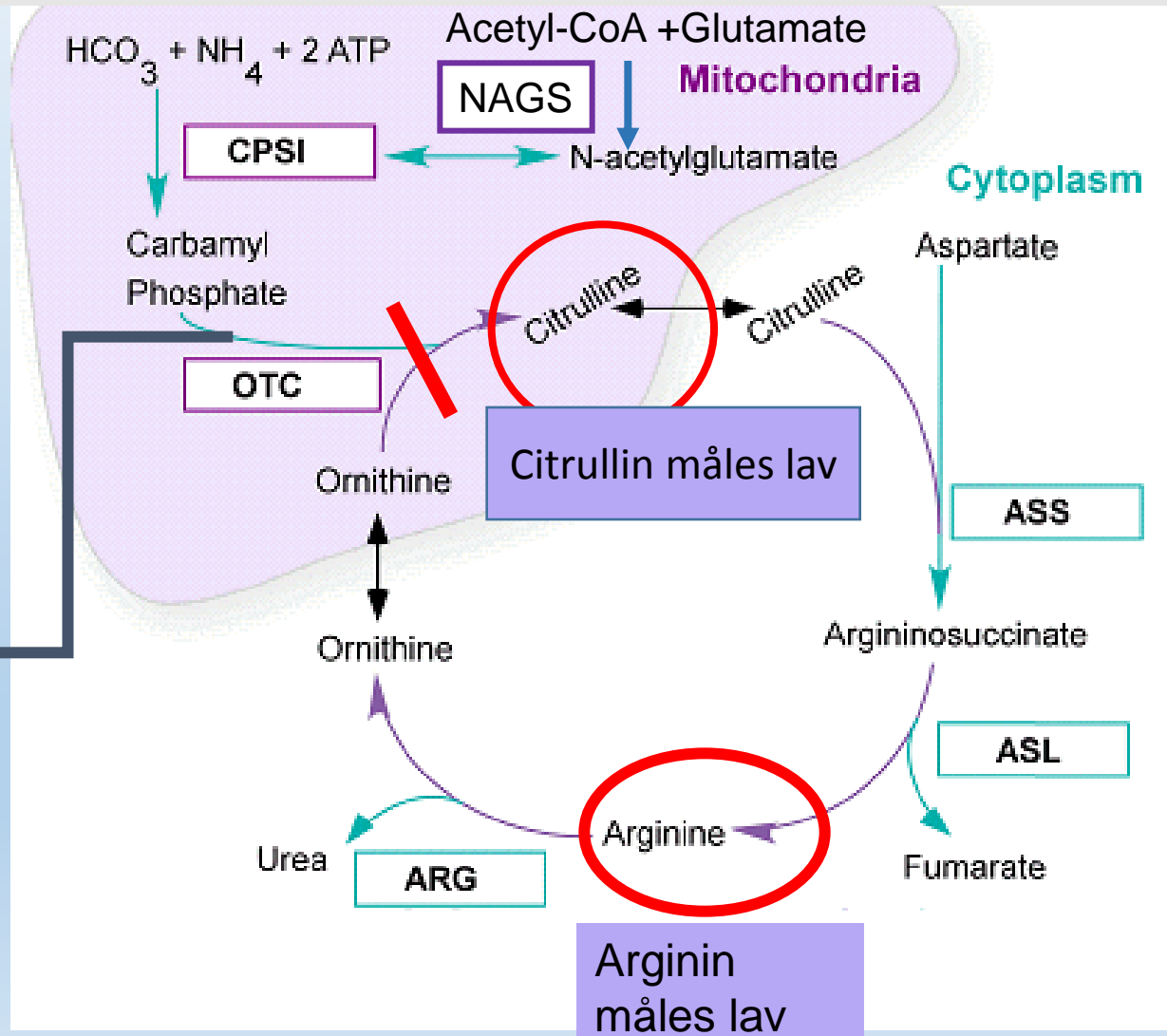
Hun døde på sykehus få dager senere.



Australia, 2017, nettavis

Diagnostikk-1: Ornitin Transcarbamyase defekt

P-aminosyrer og urin ved OTC defekt:



Orotsyre i urin ved OTC defekt



Vedlikeholdsbehandling-ureasyklusdefekter

- Redusert naturlig protein, tilskudd essensielle aminosyrer, følge aminosyrenivåer!
- Regelmessige måltider, unngå lang faste--> behov for Gastrostomi
- Nitrogenscavengers (Na Benzoat/Na-fenylbutyrat) x3 pr dag
- Avh av defekt: citrullin eller arginin x3 pr dag
- SOS regime ved sykdom
- Tidlig levertx for OTC og CPS-1

Ureasyklusdefekter-prognose

- Proksimale ureasyklusdefekter: Fortsatt 50% mortalitet. Kan reddes ved tidlig levertx. De som overlever har CNS skade
- Ikke bare ammoniakk som er skadelig.
- ASLD og OTC har leverpåvirkning, fare for cirrhose på sikt
- ADHD, lærevansker
- Hypertensjon (reduisert NO dannelse)

Tre viktige budskap—hyperammonemi:

- 1. Alltid måle ammoniakk hos barn eller voksen med encefalopati:
 - Redusert bevissthet, psykose/forvirring, koma, sepsis
- 2. CNS prognose : Omvendt proporsjonal med ammoniakkverdi og tiden ammoniakk har vært høy. Dvs timene teller!
- 3. Ureasyklusdefekter er ikke inkludert i nyfødtscreeningen og organiske acidurier kan bli syke før screeningsvar