

Diagnoza in zdravljenje akutne hiperamonemije

Diagnosis and early management of acute hyperammonaemia

Mojca Žerjav Tanšek¹, Nevenka Bratanič¹, Tadej Battelino^{1,2}

¹ Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

² Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Korespondenca/ Correspondence:

Tadej Battelino,
tadej.battelino@mf.uni-lj.si

Ključne besede:

akutna hiperamonemija, prepoznavanje, zdravljenje

Key words:

acute hyperammonaemia, diagnosis, treatment

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010;
79: 164–172

Prispelo: 6. jan. 2010,
Sprejeto: 4. feb. 2010

Izveček

Izhodišča: Akutna hiperamonemija (HA) je simptom motnje presnove v ciklusu sečnine v jetrih in jo povzroča prirojena motnja presnove ali pa akutna okvara hepatocitov. Klinični simptomi se razlikujejo glede na starost bolnika. Najpogosteje ugotavljamo slabost in bruhanje, motnje zavesti vse do kome, konvulzije in nevropsihiatrične simptome. Ob izmerjeni povišani vrednosti amoniaka nad 200 μM v krvi je takoj potrebno začeti zdravljenje, saj je HA eno od urgentnih stanj v medicini. Čeprav so etiološki vzroki zanjo različni, je simptomatsko zdravljenje akutne HA enako in vključuje omejitev vnosa beljakovin, povečanje vnosa glukoze za preprečevanje katabolizma, uporabo vezalcev amoniaka (natrijev benzoat in/ali natrijev fenilacetat ali natrijev fenilbutirat), uporabo substratov ciklusa sečnine ter hemodializo ob zelo visoki HA ali po neuspehu prej navedenih ukrepov.

Zaključek: Visoke koncentracije amoniaka so nevrotoksične in povzročijo v polno razviti klinični sliki nepovratne okvare možganovine in posledično možganski edem, kar je lahko za bolnika usodno. Pravočasna prepoznavna in diagnoza akutne HA sta zelo pomembni, saj z ustreznim in hitrim zdravljenjem lahko

znižamo krvno koncentracijo amoniaka in bistveno vplivamo na izid bolezni.

Abstract

Acute hyperammonaemia is a consequence of inborn defects of urea cycle or acute liver damage. Clinical presentation varies considerably with the age of the affected individual and includes nausea, vomiting, neuro-psychiatric symptoms, convulsions and progressive lethargy with a deepening coma. Ammonia concentration above 200 μM is a medical emergency and requires prompt treatment, regardless of its aetiology. The acute management includes restriction of protein intake, glucose infusion sufficient to maintain anabolic state, administration of ammonia scavengers (sodium benzoate, sodium phenylacetate, sodium phenylbutyrate), administration of urea cycle substrates and haemodialysis when the concentration of ammonia is exceedingly high or does not respond promptly to the medical treatment.

Elevated ammonia concentration is neurotoxic and causes irreversible glial and neuronal damage resulting in cerebral oedema with poor outcome. Early diagnosis and prompt treatment are crucial and may considerably improve the clinical course.

Uvod

Hiperamonemija (HA) je povišana vrednost amoniaka v krvi. Predstavlja simptom motene presnove v ciklusu sečnine in v sorodnih presnovnih poteh v jetrih, ki so organ s celotnim naborom encimov ciklusa sečnine.^{1,2} Vzrok za motnjo presnove amoniaka je

lahko posledica prirojene motnje presnove (specifični encimski primankljaji v ciklusu sečnine in transportnih beljakovinah) ali pa gre za pridobljeno motnjo zaradi različnih jetrnih bolezni in toksičnih okvar jetrnih celic.^{3,4} Pravočasna prepoznavna in zdravljenje HA sta nadvse pomembni za vsakega kli-

ničnega zdravnika. Čim dlje trajajo visoke vrednosti amoniaka, ki prestopa možgansko-žilno pregrado, tem večja je verjetnost za nastanek trajne možganske okvare, možganskega edema ali celo smrti.

Čeprav se v klinični praksi redko srečamo s prirojenimi motnjami ciklusa sečnine, pa je njihova celokupna incidenca v grobem ocenjena vendarle na 1 na 8200.¹ Pomanjkanje encima ornitin transkarbamilaze z dedovanjem, vezanim na kromosom X, predstavlja več kot 60 % vseh prirojjenih motenj ciklusa sečnine (incidenca ocenjena 1 na 14 000). Od tega se dobra tretjina pokaže s klinično sliko v obdobju novorojenčka. Od kasnejših primerov bolezni pa je pri moških le okrog 30 % primerov.¹ Med vzroki za pridobljeno akutno HA je najpogostejša akutna jetrna odpoved.

Presnova amoniaka

Ciklus sečnine je edina presnovna pot, ki lahko odstrani odvečni dušik iz telesa. Sestavlja ga zaporedje 5 encimov, ki preko biokemičnih reakcij vključijo odvečni dušik, neuporabljen v biosintetskih poteh, v sečnino. Sečnina sama za organizem ni škodljiva in se izloči preko ledvic. Ciklus sečnine je tudi edini izvor arginina v telesu. Pri motnji v delovanju ciklusa postane arginin esencialna aminokislina.

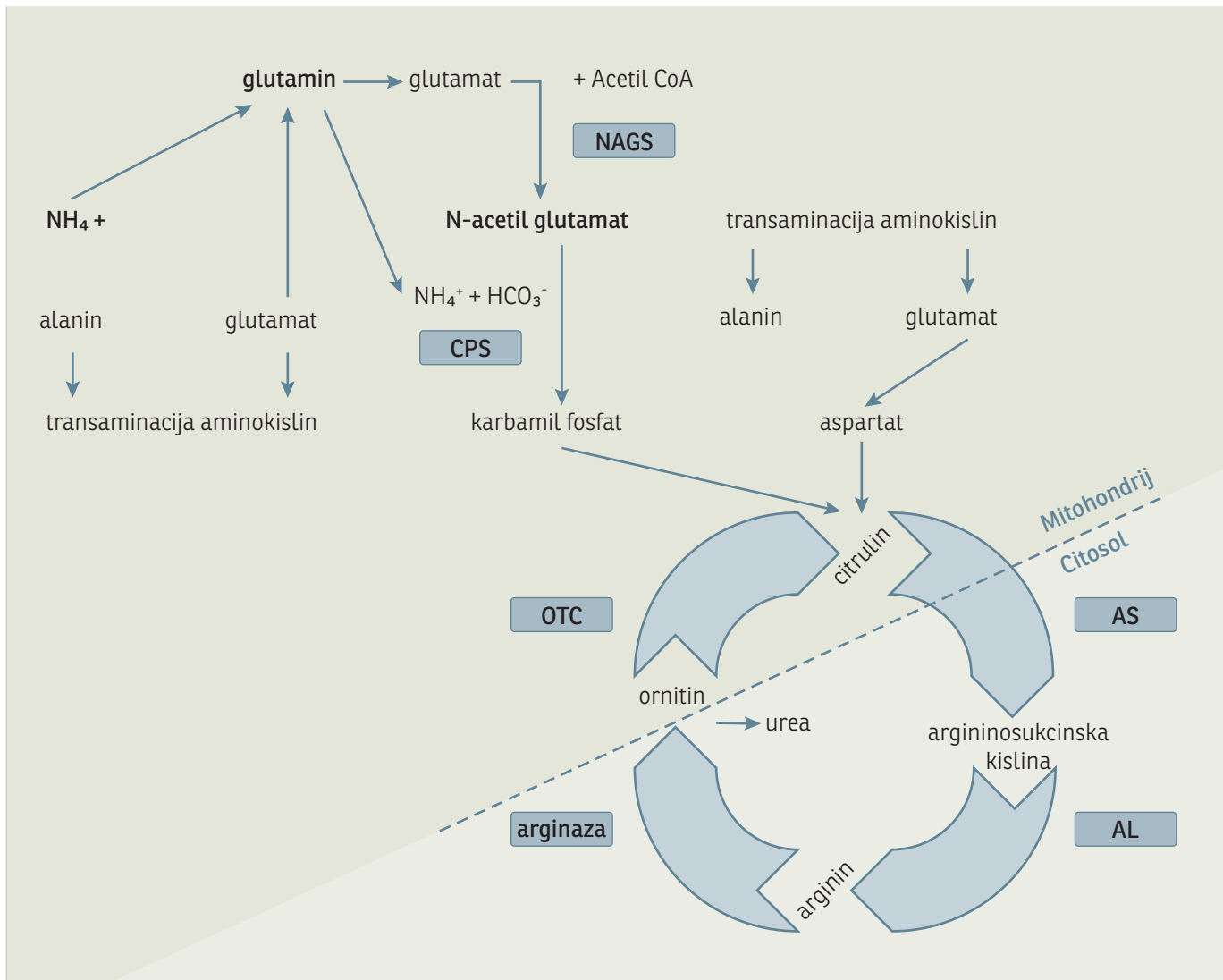
Odvečni dušik v telesu izvira iz razpada endogenih beljakovin in iz beljakovin hrane.

Glavna vira odvečnega dušika, ki vstopata v ciklus sečnine, sta amoniak in aspartat, ki vsak prispevata po eno aaminsko skupino v sečnino (Slika 1). Amoniak je v telesu v 97 % kot amonijev ion NH_4^+ . Amoniak v veliki meri izvira iz deaminacije aminokislin v mišicah, ki poteka preko alanina in glutamina. V črevesju poleg glutamina in alanina, ki se sproščata v portalni obtok, poteka tudi sinteza citrulina, ki nato vstopa v ciklus sečnine. Tudi v ledvicah je prisotna glutaminazna dejavnost (aminohidroliza amoniaka iz glutamina), obenem pa imajo ledvice tudi večino encimov ciklusa sečnine in v manjši meri tvorijo arginin kot prekurzor ciklusa sečnine. Zdi se, da glutamin predstavlja neke vrste zalogo dušika v telesu in je kratkoročni puferski sistem za amoniak.¹ Vzdrževanje normalne ravni glutamina v telesu je pomemben

kazalec primerne presnove amoniaka. Koncentracije amoniaka v tkivih so do desetkrat višje kot v krvi, saj omenjeni biokemičnih procesi potekajo znotrajcelično, v kri pa pride le majhen del prostega amoniaka.³

Encimi sinteze sečnine se delno nahajajo v mitohondrijskem matriksu: N-acetil glutamat sintetaza (NAGS, ki pa ni neposredni del ciklusa), karbamil fosfat sintetaza (CPS) in ornitin transkarbamilaza (OTC). V citosolu so sintetaza argininosukcinske kisline (AS), argininosukcinat liaza (AL) in arginaza. Povezavo med citosolom in mitohondrijem predstavlja ornitinski transporter v notranji mitohondrijski membrani (ORNT1), ki aktivno prenaša ornitin v matriks, povezovalno vlogo pa ima tudi membranski prenosnik citrin, ki prenaša aspartat in glutamat. Tudi prirojene motnje sinteze prenosnikov povzročijo moteno presnovo amoniaka (sindrom HHH: sindrom hiperornitinemije-hiperamoniemije-homocitrulinurije) ob mutaciji gena *ORNT1*, pri mutaciji gena za citrin pa neonatalni znotrajjetrni holestatski hepatitis oz. citrulinemija tipa II v odraslem obdobju.^{1,5}

Razen encima za pomanjkanje OTC so vsi ostali encimi ciklusa sečnine gensko kodirani na avtosomih, zato se bolezni dedujejo avtosomno recesivno. Gen za OTC se nahaja na kromosomu Xp21. Ženske, ki so nosilke mutacije na enem od alelov gena OTC, imajo lahko prav tako klinično sliko bolezni, odvisno od stopnje lionizacije kromosoma X z mutiranim alelom, kar velja predvsem za mutacije z močno znižano encimsko aktivnostjo.^{4,6} Encim OTC se sintetizira predvsem v jetrih in z zapletenim postopkom prehaja iz citosola v mitohondrij. Mutacije pri moških so v 15 % delecije gena, v večini pa gre za točkovne mutacije (znanih je več kot 100 različnih zamenjav posameznih baz), v nizkem deležu tudi mutacije, ki motijo t.i. »splicing«. Nekatero točkovno mutacije le delno zmanjšajo encimsko aktivnost, kar omogoča še mejno normalno presnovo amoniaka v uravnoveženih pogojih v telesu tudi več desetletij življenja.^{7,8} Ob povečani obremenitvi s presežnim amoniakom (ob izrazitem katabolizmu, Tabela 1) pa je presnovna zmožnost ciklusa sečnine premajhna, zato pride do akutne HA.



Slika 1: Shematični prikaz ciklusa sečnine: N-acetil glutamat sintetaza (NAGS, ki pa ni neposredni del ciklusa), karbamil fosfat sintetaza (CPS) in ornitin transkarbamilaza (OTC) se nahajajo v mitohondriju, v citosolu so sintetaza argininosukcinske kisline (AS), argininosukcinat liaza (AL) in arginaza.

Genetsko diagnostiko pomanjkanja AS otežuje prisotnost številnih psevdogenov, sicer pa so mutacije pretežno točkovne, podobno tudi pri AL. V genu za CPS je bilo zaenkrat potrjenih malo genskih mutacij (incidenca pomanjkanja CPS je ocenjena 1 na 62 000).¹

Etiološki vzroki HA

Prirojene motnje

Velik delež akutnih HA gre na račun prirojenih motenj ciklusa sečnine kot posledica mutacij genov, ki kodirajo ključne encime v presnovi amoniaka. Čeprav so mutacije prisotne že od rojstva, pa se lahko klinična slika pokaže kadar koli v življenju. Mutacije, ki povzročijo odsotnost encimske aktivnosti

(npr. delecije), vodijo v klinično sliko akutne HA že v neonatalnem obdobju in imajo pogosto slabo napoved izida. V teh primerih dosega plazemska koncentracija amoniaka tudi do več kot 50-krat povišane vrednosti (t.i. neonatalne oblike). Mutacije genov, ki le delno okrnijo encimsko aktivnost (nekatero točkovne mutacije, pri katerih je npr. prisotne več kot 6 % encimske aktivnosti), so lahko brez simptomov vse do stanja, ko splet neugodnih okoliščin (Tabela 1) povzroči povečano nastajanje amoniaka v telesu. To pa preseže sposobnost okvarjenega encima za presnavljanje in vodi v akutno HA (t.i. pozne oblike).⁸ V redkih primerih so bolniki kljub genetsko dokazani motnji vse življenje brez znakov bolezni.^{7,8}

Bolniki, ki se po ugotovljeni diagnozi prirojene motnje cikla sečnine (PMCS) dolgo-

trajno zdravijo, imajo kljub temu kronično zmerno HA, ali pa kadar bolezen ni pravočasno prepoznana, lahko razvijejo nevrološke posledice, motnje vedenja in kognitivni upad.

HA je prisotna tudi pri nekaterih drugih prirojenih motnjah presnove, kot so organske acidemije, motnje oksidacije maščobnih kislin ali lizurična proteinska intoleranca. Toda v teh stanjih so akutna povišanja amoniaka manjša. V ospredju so druge biokemične značilnosti (acidoza, hipoglikemija, laktacidoza), kar je predstavljeno v sklopu diferencialne diagnostike. Patogeneza HA pri teh boleznih je razložljiva s presnovnim in energetskim neravnotežjem na ravni mitohondrija.¹

Pridobljene motnje

Od pridobljenih bolezenskih stanj lahko povzroči HA akutna jetrna odpoved (AJO) zaradi različnih vzrokov (fulminantni hepatitis, Reyev sindrom, zastrupitve in drugo). V tem stanju je amoniak le eden od vzrokov za akutno encefalopatijo in je zato potek bolezni kljub ustreznemu zdravljenju akutne HA še manj predvidljiv. Pri stanju jetrne odpovedi zato govorimo o hepatični encefalopatiji, medtem ko pri PMCS govorimo o hiperamoniakalni encefalopatiji. Tudi v stanju pridobljene HA lahko uspešno znižamo amoniak z vezalci amoniaka, zdravljenje pa zahteva še številne dodatne ukrepe.^{9,10} Podobno velja tudi za HA pri stanju kronične jetrne encefalopatije v sklopu jetrne ciroze.

Patofiziološki učinki HA

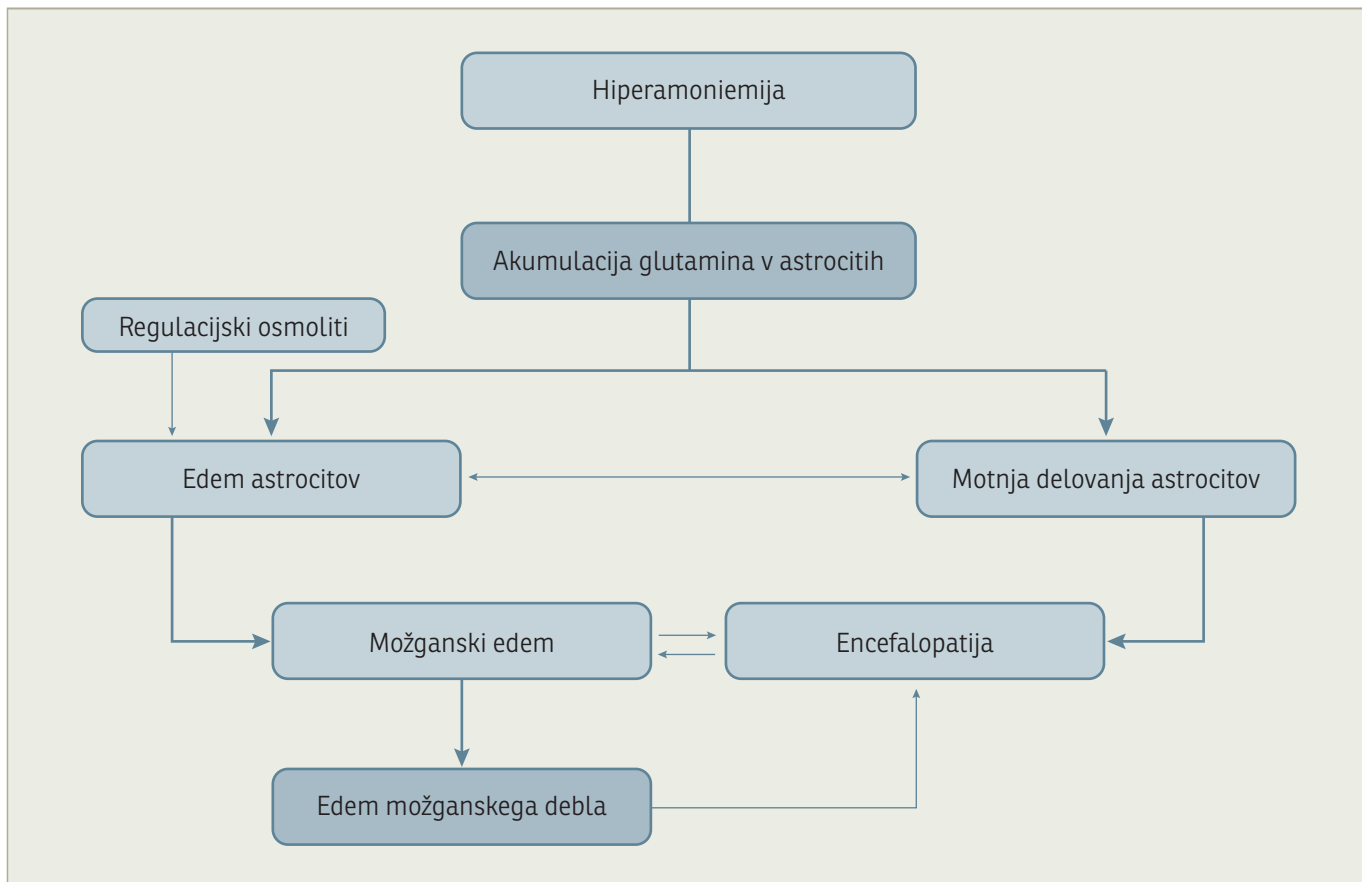
Akutna HA lahko povzroči trajno poškodbo možganov in posledično možganski edem pri bolnikih z PMCS ali AJO. Vzroki za nastanek možganskega edema pri hiperamoniakalni encefalopatiji (HAE) so še vedno prepoznani le delno.¹¹ Nastanek HAE je odvisen od preostanka encimske aktivnosti pri PMCS, od dejavnikov okolja (beljakovinski vnos s hrano, stanje katabolizma) in zdravljenja pri PCMS in AJO.¹² Klinične izkušnje kažejo, da ne moremo določiti mejne koncentracije amoniaka v krvi, ki sproži HAE,

saj je zaradi drugih sočasnih vplivov lahko zelo različna.

Astrociti so primarno mesto toksičnosti HA v možganih, ker v njih poteka presnova amoniaka, glutamata in glutamina, obenem pa igrajo ključno vlogo tudi pri uravnavanju signalizacijskega delovanja glutamata in vzdrževanju homeostaze kalija.^{13,14} Pomembno je, da se astrociti s tesnimi stiki povezujejo v t.i. astrocitni sincicij, ki dovoljuje dvostransko prestopanje ionov (kalij) in majhnih molekul (npr. glutamat) med sosednjimi celicami. S tem omogoča prostorsko omejitev nevrotransmiterjev in presnovkov, na zunajcelično okolje pa odgovarja z uravnavanjem propustnosti tesnih stikov.¹⁵

Ko se začne povečevati relativni presežek amoniaka zaradi nezadostne biosinteze sečnine, astrociti amoniak vežejo v procesu glutaminske sinteze v glutamin, saj je to edina presnovna pot, s katero možgani naredijo amoniak neškodljiv.¹⁶ V stanju HA je v astrocitih močno povečana tvorba glutamina, ki ostaja znotraj celice ter deluje kot osmolit in povzroči edem celice. Akutna HA povzroči v astrocitih kompenzacijsko zmanjšanje prenašalcev za glutamat, kar povzroči čezmerno stimulacijo nevronov z zvišanim zunajceličnim glutatom (stimulacija preko N-metil-D-aspartatnih receptorjev). To pa povzroči celično smrt nevronov zaradi hiperekscitacijske toksičnosti.¹⁷ Amoniak je najverjetneje pomemben tudi pri uravnavanju glikolize v astrocitih, saj v primeru akutne HA zavira ključne encime ciklusa trikarboksilnih kislin, kar sproži povečano tvorbo laktata in motnjo energijske presnove v možganih.¹⁸ Zanimiva je tudi hipoteza, ki glutamin, ki nastaja v citosolu astrocita, predstavlja kot t.i. trojanskega konja, ker prenaša amoniak v astrocitov mitohondrij.¹⁹ Glutamin naj bi se znotraj astrocita v mitohondriju ponovno hidroliziral v amoniak in glutamat, kar poviša amoniak v mitohondriju, spremeni propustnost mitohondrijske membrane z motnjo delovanja mitohondrijev, poveča nastajanje prostih radikalov in povzroči edem celice.

Dosedanje raziskave na živalih kažejo, da so spremembe nevronov sekundarne zaradi okvare in edema astrocitov in tesnega razmerja astrocitov z možganskimi kapilarami in venulami, kar prizadene tudi možgan-



Slika 2: Shematični prikaz patofizioloških vzrokov hiperamoniakalne encefalopatije (HAE). V prvi stopnji je nakopičen glutamin znotrajcelični osmolit, ki povzroči vdor vode v astrocit in edem celice, kar vodi v trajno okvaro delovanja astrocita.¹

ski krvni obtok.²⁰ Zaradi primarne celične okvare astrocitov so spremembe lahko nepovratne, že preden se razvije klinična slika možganskega edema, zaradi česar je zgodnje odkrivanje in pravilno ukrepanje odločilno za končni izid motnje.

Klinična slika in diferencialna diagnoza HA

Čeprav je meritev krvne vrednosti amoniaka sestavni del začetnih biokemičnih preiskav pri vsakem bolniku z nepojasnjenimi znaki motnje zavesti, vedenjskimi ali psihotričnimi motnjami, konvulzijami in drugimi nepričakovanimi kliničnimi znaki glede na osnovno bolezensko stanje, pa se klinični simptomi in potek HA lahko zelo razlikujejo glede na starost bolnika (Tabela 2). Neonatalne oblike motnje v ciklusu sečnine so v veliki večini posledica PMCS, potekajo v prvih dneh ali tednih po rojstvu fulminantno z izredno visokimi vrednostmi amoniaka (krvne vrednosti prek 1000 µM) in se pogosto kljub zdravljenju končajo s smrtjo.^{21,22}

Pozne oblike PMCS se lahko klinično pokažejo kadar koli v otroštvu ali odraslem obdobju, saj jih navadno povzročajo mutacije z delno ohranjeno encimsko aktivnostjo in se klinično pokažejo šele ob povečani obremenitvi iz okolja.^{6,7} Možne sprožilce presnovnega iztirjenja s HA prikazuje Tabela 1. Ti sprožilci akutno povečajo potrebo po očistku dušika ali pa motijo aktivnost encimov ciklusa sečnine ter zato vodijo zaradi zmanjšane encimske aktivnosti ciklusa sečnine v HA. Prav zaradi pogosto pridruženih drugih bolezni je v teh stanjih težko prepoznati HA. Velikokrat gre za bolnike na oddelkih intenzivnega zdravljenja.⁶ Akutno nastala HA poteka s klinično sliko slabosti, bruhanja, motnje zavesti vse do kome, nevropsihiatričnimi in vedenjskimi motnjami (zmedenost, neorientiranost, anksioznost, agresivnost, agitiranost, delirij), z ataksijo in konvulzijami brez žariščnih nevroloških znakov (Tabela 2).

Pridobljene HA so posledica kroničnih jetrnih bolezni z jetrnim odpovedovanjem ali drugih toksičnih vplivov na jetrno celico, ki vodijo v AJO. Če so klinični simptomi v

Tabela 1: Vzroki iztirjenja presnove amoniaka pri prirojenem encimskem pomanjkanju v ciklusu sečnine zaradi povečane obremenitve iz okolja – sprožitelji akutno povečajo potrebo po očistku dušika ali pa zavirajo aktivnost encimov ciklusa sečnine.^{4,6}

Povečan vnos beljakovin	visokobeljakovinska prehrana
	parenteralna prehrana z velikim deležem beljakovin
	gastrointestinalna krvavitev
Močno povečan katabolizem	daljše stradanje
	želodčni obvod
	dolgotrajna operacija
Stanja povečanega stresa	huda spremljajoča bolezen (tudi infekcijska)
	presaditev organov in tkiv
	porod
Nekatera zdravila	valproat, kemoterapija, visoki odmerki kortikosteroidov

AJO lahko podobni poteku pri PMCS s hitrim poslabšanjem, z motnjo zavesti in znaki povišanega znotrajlobanjskega tlaka, pa akutna HA v poteku hepatične encefalopatije pri cirozi jeter poteka s klinično sliko zelo raznolikih nevropsihiatričnih simptomov.⁹

Čeprav se je etiologija Reyevega sindroma v zadnjih desetletjih že v veliki meri pojasnila, pa stanje akutne nevnetne encefalopatije in možganskega edema s pridruženo maščobno preobrazbo jeter in dvigom jetrnih transaminaz in/ali amoniaka pripisujejo splošni okvari in izgubi delovanja mitohondrijev, ki ima zelo raznolike vzroke, vključno z že dolgo znano povezavo ob zaužitju acetylsalicilne kisline.²³ S pravilno usmerjenimi preiskavami v akutni fazi je v večjih študijah etiološko pojasnjenih več kot 50 % primerov Reyevega sindroma, predvsem z dokazanimi encimskimi motnjami v ciklusu sečnine, v oksidaciji maščobnih kislin, v dihalni verigi in v sklopu organskih acidurij, preostali delež pa etiološko še vedno ni pojasnjen.²⁴ Pomembno je pravilno in pravočasno odvzeti diagnostične vzorce telesnih tekočin pri klinični sliki Reyevega sindroma.^{25,26} Vsako stanje nepojasnjene akutne HA zahteva razširjeno diagnostično (laboratorijsko in slikovno) obravnavo v akutni fazi bolezni, saj predvsem pri poznih oblikah PMCS vzorci, odvzeti zunaj presnovne krize, lahko niso več diagnostični. Povišane vrednosti jetrnih transaminaz in motnje strjevanja krvi so lahko prisotne tudi v presnovni krizi PMCS,

čeprav so bolj značilne za akutno jetrno odpoved.³ V primerih povišane mišične dejavnosti po daljših generaliziranih konvulzijah ali pa v stanju dihalne stiske prav tako lahko izmerimo zmerno povišane vrednosti amoniaka, a redko preko 180 μM , saj pri tem ne gre za primarno motnjo v ciklusu sečnine, ampak za motnjo energetskega ravnotežja in presnove celice, predvsem na ravni mitohondrija s sekundarno disfunkcijo ciklusa sečnine.¹ Diferencialnodiagnostični pristop ob HA in sumu na presnovno motnjo prikazuje Tabela 2.

Ob sumu na PMCS v otroštvu ali odraslem obdobju se priporoča odvzem dodatnih vzorcev krvi za usmerjene presnovne preiskave, ki so v pomoč pri potrditvi prirojene motnje: vzorec plazme za določitev aminokislin, vzorec urina za določitev aminokislin, organskih kislin in orotske kisline ter kri na filtrski papir za določitev acilkarnitinov (enak odvzem kot za neonatalne presejalne teste). Plazmo (5 do 8 ml) in urin (trije vzorci po 5 do 10 ml) takoj zamrznemo (na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) in zamrznjene vzorce na ledu skupaj s filtrskim papirjem pošljemo v laboratorij UKCLj–Pediatrična klinika, Bohoričeva 20, Ljubljana. Laboratorij o transportu obvestimo po telefonu (telefon 01 522 9213), v času dežurstva preko nadzornega dežurnega zdravnika Pediatrične klinike UKCLj.

Tabela 2: Diferencialnodiagnostični pristop pri bolniku s sumom na HA.^{1-3,24}

Klinični znaki	neonatalni klinični znaki: letargija, odklanjanje hranjenja, bruhanje, temperaturna nestabilnost, konvulzije, koma klinični znaki v otroštvu in odraslem obdobju: slabost, bruhanje, motnja zavesti vse do kome, nevropsihiatrične in vedenjske motnje (zmeden, neorientiran, anksiozen, agresiven, agitiran, delirij), ataksija, konvulzije brez žariščnih nevroloških znakov								
Preiskave	metabolna acidoza pH < 7,20 (pogosto prisotna tudi laktacidemija)		hiperamoniemija (NH ₃ > 100 μM) ± respiratorna alkalozna v zgodnji fazi, kasneje lahko tudi acidoza		hipoglikemija (glukoza < 2,6 mM)		laktacidemija (laktat >4 mM)		hiperamoniemija z biokemičnimi izvidi jetrne odpovedi
	s prisotno ketozo	brez ketoze	normoglikemija	hipoglikemija	metabolna acidoza	ni acidoze	normoglikemija	hipoglikemija	
Diagnoza prirojene presnovne bolezni	motnje dihalne verige, organske acidurije, motnje ketolize in glukoneogeneze	motnja oksidacije maščobnih kislin, motnje ketogeneze	motnje ciklusa sečnine, sindrom HHH*, lizurična proteinska intoleranca, organske acidurije	motnja presnove maščobnih kislin	motnje v glukoneogenezi, bolezen javorjevega sirupa	motnja oksidacije maščobnih kislin in karnitinskega ciklusa	motnje dihalne verige, motnja piruvatne dehidrogenaze	motnje glukoneogeneze, motnje oksidacije maščobnih kislin (blaga laktacidemija brez ketoze)	Wilsonova bolezen, fulminantni hepatitis, zastrupitev (npr. z zdravili – paracetamol) in drugi vzroki ⁹
Ostale diferencialno-diagnostične možnosti	sladkorna bolezen, zastrupitev, encefalitis, sepsa		Reyev sindrom, zastrupitev, encefalitis, sepsa		zastrupitev (zdravila, druge snovi), hipoglikemija zaradi podaljšanega stradanja, adrenalna insuficienca, hipopituitarizem		Zastrupitev, migrena, encefalitis		

*HHH – hiperornitinemija-hiperamoniemija-homocitrulinurija

Zdravljenje akutne HA

Zaradi velike nevrotoksičnosti amoniaka je prvi cilj zdravljenja takoj znižati koncentracijo amoniaka v krvi. Pri simptomatskem zdravljenju odkrivati sam vzrok HA ni ključnega pomena. Zaradi postavitve diagnoze torej ne smemo odlašati s simptomatskim zdravljenjem. Uspeh zdravljenja je neposredno odvisen od trajanja HA pred uvedbo zdravljenja, od krvne koncentracije amoniaka in od drugih pridruženih bolezenskih stanj bolnika.^{1,27} Pri akutnih HA velja pravilo, da seštevek povprečne dnevne koncentracije amoniaka v μM, pomnožen s številom dni trajanja HA, ki presega 4000, pomeni zelo slabo napoved izida za bolnika,³ medtem ko začetna visoka vrednost HA pri bolniku, ki ni v komi, ne napoveduje vedno slabega izida.^{28,29}

Priporočenih dnevnih količin vezalcev amoniaka (natrijev benzoat, fenilacetat oz. fenilbutirat) načeloma ne smemo preseči, razen če lahko merimo njihovo koncentracijo v krvi. Pogosto zmerno povečajo natrij v krvi, v zelo visokih koncentracijah imajo lahko toksične učinke, benzoat pa lahko tudi blago poviša metabolno acidozo.³⁰ Vezalec amoniaka natrijev benzoat lahko uporabljamo skupaj v kombinaciji z natrijev fenilace-

tatom (v kombiniranem zdravilu Ammonul®, odmerek enak kot za posamezne vezalce amoniaka) intravensko, ali z natrijevim fenilbutiratom (oralno), saj se učinek sešteva: Na-fenilbutirat oz. Na-fenilacetat vežeta po 2 amino-skupini z vezavo glutamina, ki vsebuje amonijeva iona, Na-benzoat pa eno amino skupino s pomočjo odvajanja glicina.

Pri PMCS je shema zdravljenja stopenjsko opredeljena, čeprav jo glede na klinično stanje bolnika ustrezno prilagajamo. Urgentno zdravljenje vedno začnemo, če amoniak v krvi preseže 200 μM (Tabela 3). Krvne vrednosti amoniaka nadzorujemo po 2-urni infuziji in nato na 4 ure do normaliziranja vrednosti. Če bolnik obilno bruha in je pri zavesti, je priporočljivo dodati ondansetron 0,15 mg/kg i. v. ali tropisetron v bolusu na začetku zdravljenja.^{1,3,5,28} Cilj zdravljenja je hitro znižati koncentracijo amoniaka v krvi do neškodljive ravni. Kot škodljive so opredeljene koncentracije, ki presegajo 5- do 10-kratno normalno vrednost v krvi. Pri vrednosti amoniaka > 400 μM ali če amoniak ne pada zadovoljivo v prvih 8 urah zdravljenja, je potrebno začeti dializno zdravljenje.

Stopenjsko zdravljenje akutne HA:

- blaga HA (pod 150 μM): omejitev beljakovinskega vnosa, zadosten kalorični vnos (lahko oralno);

Tabela 3: Urgentno zdravljenje akutne HA.^{1,3,6,19,28}

Omejitev beljakovinskega vnosa.	Bolnik naj preneha uživati vso beljakovinsko hrano za 24–48 ur, za dodatni kalorični vnos lahko zaužije dietni pripravek, ki vsebuje le ogljikove hidrate in maščobe (npr. Basic-p, Milupa®), infuzijske raztopine ne smejo vsebovati aminokislin, lahko pa po potrebi dodamo maščobe (0,5–1 g/kg/dan)
Preprečevanje katabolizma.	Infuzija glukoze i. v. Otroci do 30 kg TT: s hitrostjo 10 mg glukoze/kg telesne teže/minuto (za 10-odstotno glukozo: 6 mL/kg/uro) ves čas trajanja HA, ločeno po potrebi tudi elektroliti. Otroci in odrasli nad 30 kg TT: s hitrostjo 5 mg glukoze/kg telesne teže/minuto (za 10-odstotno glukozo: 3 mL/kg/uro) ves čas trajanja HA, ločeno potrebni elektroliti. Dodaj inzulin 0,1 do 1 enota/kg/uro, če krvna glukoza > 11 mM. Dodaj diuretik v primeru zadrževanja tekočine (oboje ne glede na starost).
Odstranjevanje amoniaka z vezalci in dodatek substrata ciklusa sečnine (arginin) za pospešitev ciklusa. Če zdravila niso na voljo, je potrebno začeti s hemodializo.	V prvih 90 minutah dodamo v infuzijo glukoze (elektroliti posebej): natrijev benzoat 250 mg/kg (odrasli 5,5 g/m ²) i.v.; (če je na voljo lahko dodamo tudi Na-fenilacetat 250mg/kg (odrasli 5,5 g/m ²), oz. kot Ammonul® i. v. ali oralno Na-fenilbutirat 250 mg/kg (Ammonaps®)); Arginin 250 mg/kg i.v.; ločeno v 20 minutah karnitin 100 mg/kg i.v. (po presoji). Sledi kontinuirana infuzija za 24 ur: Na-benzoat 250 mg/kg (odrasli 5,5 g/m ²)(dodatno lahko tudi Na-fenilacetat 250 mg/kg, oz. kot Ammonul® i. v. ali Na-fenilbutirat 250 mg/kg oralno); arginin 250 mg/kg.
Vrednosti amoniaka > 400 µM ali HA ne pade pomembno v prvih 8 urah zdravljenja.	Začnemo oz. nadaljujemo zdravljenje z zdravili in bolnika med tem pripravljamo za čim prejšnjo hemodializo (peritonealna dializa in hemofiltracija sta le 10-odstotno uspešna v primerjavi z dializo)

- zmerna HA (pod 200 µM): omejitev beljakovinskega vnosa, infuzija glukoze za preprečevanje katabolizma, vezalci amoniaka glede na klinično sliko in vzrok HA;
- pomembna HA (nad 200 µM): celotna shema zdravljenja, vključno z vezalci amoniaka in/ali dializo.

V primeru, da je akutna HA nastala kot hitro poslabšanje sicer kronične HA v sklopu internističnih bolezni, je potrebno v zdravljenje vključiti tudi vse ukrepe, ki se priporočajo pri kronični HA.^{9,10}

Zaključek

Akutna HA je urgentno stanje, ki zahteva takojšnje zdravljenje zaradi nevrotoksičnosti amoniaka. Glavna hipoteza o nevrotoksičnosti kot ključnem dogodku opisuje predvsem okvaro in celični edem astrocitov zaradi povečanega znotrajceličnega glutamina in celično smrt nevronov zaradi hiperekscitacijske toksičnosti povišanega glutamata v zunajcelični tekočini. Dodatno naj bi k neugodnemu poteku prispevali še moten astrocitni metabolizem vode in kalija v možganskem

mikrožilju in perisinaptičnem prostoru. Trenutne sheme zdravljenja akutne HA so usmerjene predvsem v hitro zniževanje koncentracije amoniaka v krvi.³⁰ Z raziskavami pa iščejo tudi nove strategije, ki bi delovale nevroprotektivno.¹²

Urgentna stanja na področju presnovnih bolezni so zelo redka. Tudi v tujini jih obravnavajo združeno na t.i. kvartarnih kliničnih oddelkih, usmerjenih v zdravljenje presnovnih bolezni. Zato je smiselna takojšnja napotitev bolnika na nadaljnje zdravljenje v ustrezno specializirano klinično ustanovo. Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni na UKC Pediatrična klinika v Ljubljani, ima organizirano 24-urno pripravljenost po telefonu za posvetovanje in nadaljnjo usmeritev bolnika z urgentno presnovno motnjo. Ta posvet izven rednega delovnika posreduje nadzorni dežurni zdravnik Pediatrične klinike UKCLj (telefon 01 522 8857).

Literatura

- Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. V: *The Metabolic and molecular basis of inherited disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. 8th edition, McGraw-Hill: New York 2001; 1909–63.
- Saudubray JM, Ogier de Baulny H, Carpentier C. Clinical approach to inherited metabolic diseases. V: *Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, eds. Inborn metabolic diseases*. Berlin:Springer Verlag 2000; 3–41.
- Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum metabolicum – Manual of metabolic paediatrics*. Friedrichsdorf: Milupa 2004; 1–43.
- Smith W, Kishnani PS, Lee B, Singh RH, Rhead WJ, Sniderman King L, et al. Urea cycle disorders: clinical presentation outside the newborn period. *Crit Care Clin* 2005; 21 Supl.4: S9–17.
- Tuchman M. Inherited hyperammonaemia. V: *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. Blau N, Duran M, Blaskovics ME, eds. 1st edition, Chapman and Hall: London 1996; 209–221.
- Summar ML, Barr F, Dawling S, Smith W, Lee B, Singh RH et al. Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care settings. *Crit Care Clin* 2005; 21 Supl.4: S1–8.
- van Diggelen OP, Zaremba J, He W, Keulemans JL, Boer AM, Reuser AJ. Asymptomatic and late-onset ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency in males of five-generation family, caused by an A208T mutation. *Clin Genet* 1996; 50: 310–6.
- Ausems MG, Bakker E, Berger R, Duran M, van Diggelen OP, Keulemans JL et al. Asymptomatic and late-onset ornithin transcarbamylase deficiency caused by a A208T mutation: clinical, biochemical and DNA analyses in a four-generation family. *Am J Med Genet* 1997; 68(2): 236–9.
- Boeker KH. Treatment of acute liver failure. *Metab Brain Dis* 2001;16(1–2): 103–17
- Bjerring PN, Eefsen M, Hansen BA, Larsen FS. The brain in acute liver failure. A tortuous path from hyperammonaemia to cerebral edema. *Metab Brain Dis* 2009; 24: 5–14.
- Lichter-Konecki U. Profiling of astrocyte properties in the hyperammonaemic brain: Shedding new light on the pathophysiology of the brain damage in hyperammonaemia. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: 492–502.
- Gropman AL, Summar M, Leonard JV. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 865–79.
- Marcaggi P, Coles JA. Ammonium in nervous tissue: transport across cell membranes, fluxes from neurons to glia cells, and role in signalling. *Prog Neurobiol* 2001; 64: 157–83.
- Kofuji P, Newman EA. Potassium buffering in the central nervous system. *Neuroscience* 2004 129; 1045–56.
- Wallraff A, Köhling R, Heinemann U, Theis M, Willecke K, Steinhäuser C. The impact of astrocytic gap junctional coupling on potassium buffering in the hippocampus. *J Neurosci* 2006; 26: 5438–47.
- Hansson E, Muyderman H, Leonova J, Allansson L, Sinclair J, Blomstrand F, Thorlin T, Nilsson M, Rönnebeck L. Astroglia and glutamate in physiology and pathology: aspects on glutamate-induced cell swelling and gap-junction communication. *Neurochem Int* 2000; 37: 317–29.
- Butterworth RF. Neuronal cell death in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*; 2007; 22: 309–20.
- Andersson AK, Adermark L, Persson M, Westerlund A, Olsson T, Hanson E. Lactate contributes to ammonia-mediated astroglial dysfunction during hyperammonaemia. *Neurochem Res* 2009; 34: 556–65.
- Norenberg MD, Jayakumar AR, Rama Rao KV, Panickar KS. New concepts in the mechanism of ammonia-induced astrocyte swelling. *Metab Brain Dis* 2007; 22: 219–34.
- Felipo V, Butterworth RF. Neurobiology of ammonia. *Prog Neurobiol* 2002; 67: 259–79.
- Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138 Supl.1: S30–9.
- Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology and therapy. *Adv Pediatr* 1996; 43: 127–70.
- Belay ED, Bressee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A, Schonberger LB. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med* 1999; 340(18): 1377–82.
- Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis and algorithms. In: *The Metabolic and molecular bases of inherited disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. 8th edition, McGraw-Hill: New York, 2001: 1327–1407.
- Gosalakkal JA, Kamoji V. Reye syndrome and reye-like syndrome. *Pediatr Neurol* 2008; 39(3): 198–200.
- Davies NW, Sharief MK, Howard RS. Infection-associated encephalopathies – their investigation, diagnosis and treatment. *J Neurol* 2006; 253: 833–45.
- Leonard JV. Disorders of urea cycle. In: *Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, eds. Inborn metabolic diseases*. Berlin:Springer Verlag, 2000: 3–41.
- Mönch E. Defekte des Harnstoffzyklus – klinische Bedeutung und Therapie. Bremen: Uni-Med; 2000.
- Praphanphoj V, Boyadjiev SA, Waber LJ, Brusilow SW, Geraghty MT. Three cases of intravenous sodium benzoate and sodium phenylacetate toxicity occurring in the treatment of acute hyperammonaemia. *Inherit Metab Dis* 2000; 23(2): 129–36.
- Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med* 2007; 356(22): 2282–92.