

IPERAMMONIEMIA

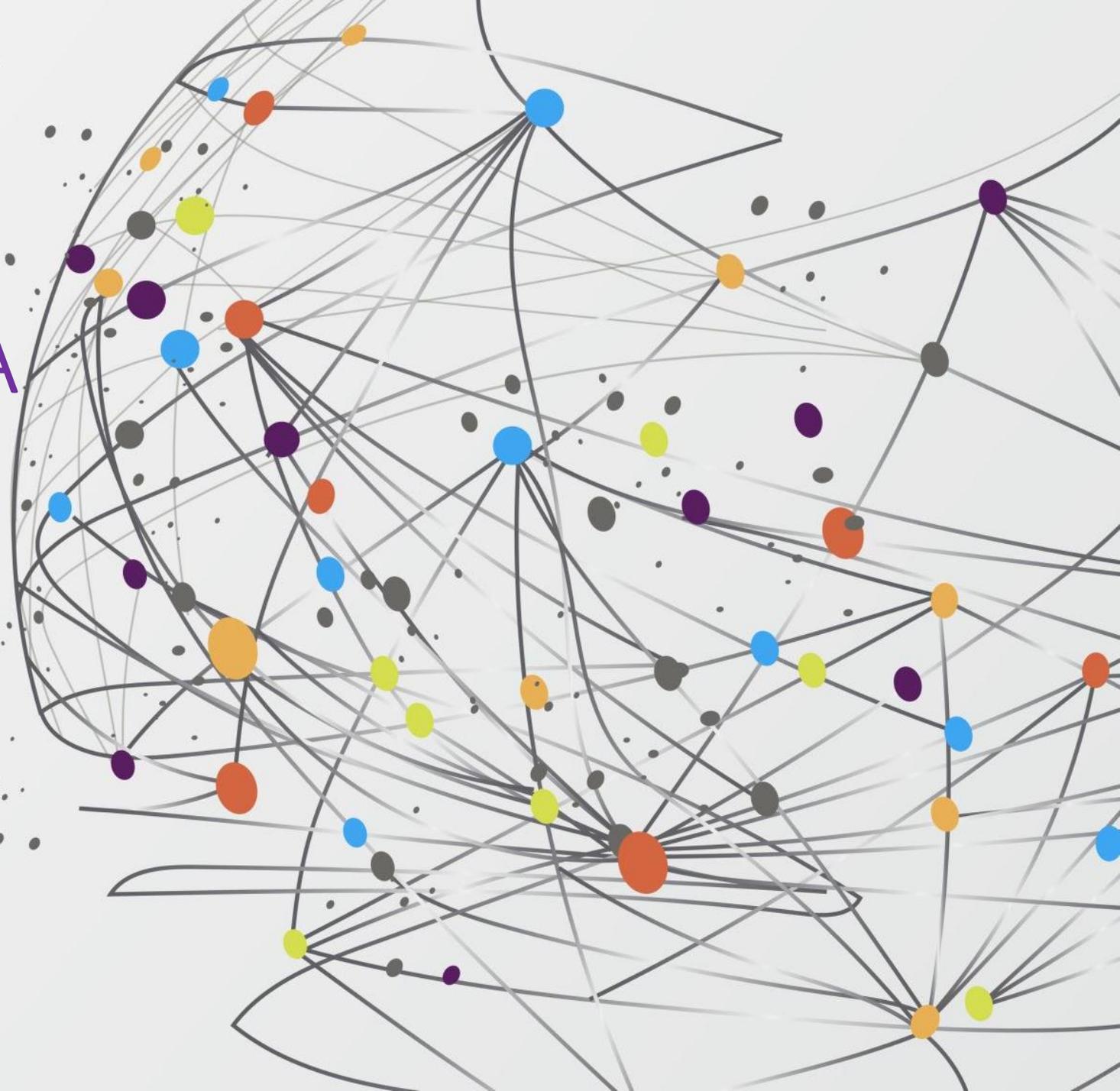
Dott. Massimiliano Marton

Dott. Carlo Fusco

Medico in Formazione Specialistica

Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile

Università degli studi di Modena e Reggio Emilia



Introduzione



L'ammoniaca è una fonte importante di azoto ed è necessaria per la sintesi degli amminoacidi. È anche essenziale per il normale equilibrio acido-base.



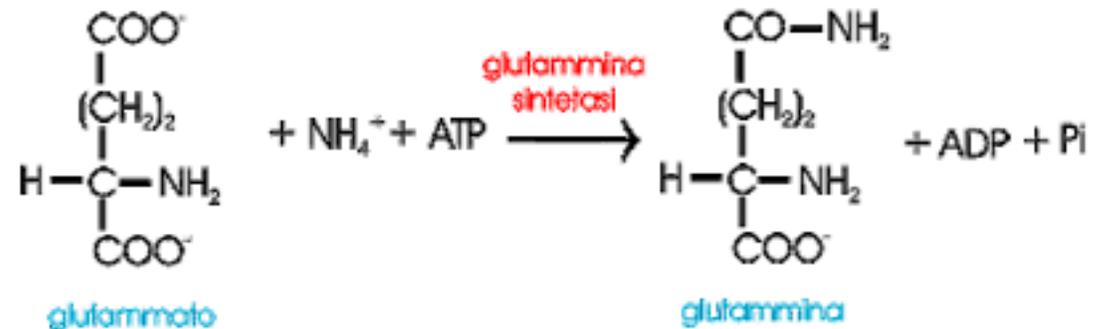
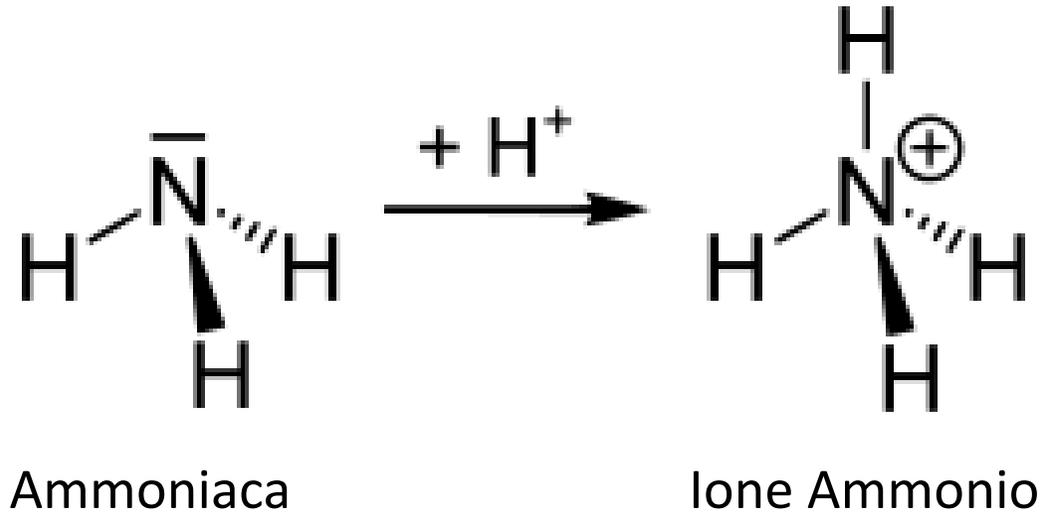
Quando è presente in alte concentrazioni, l'ammoniaca è tossica.

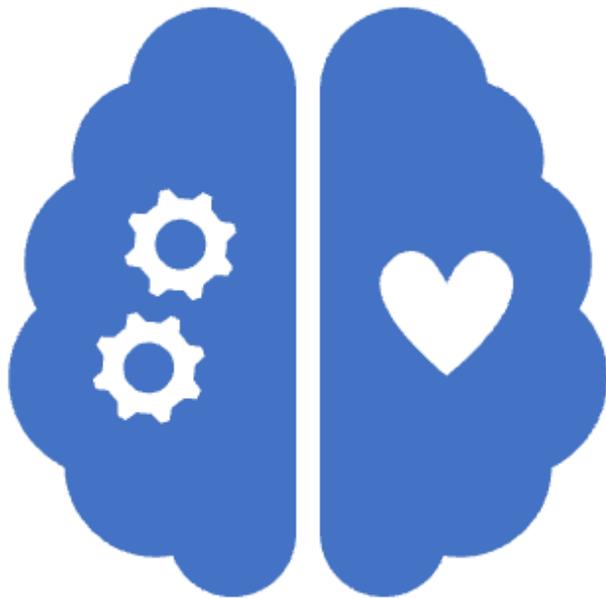


L'intossicazione endogena da ammoniaca può verificarsi quando c'è una capacità ridotta del corpo di espellere i rifiuti azotati, come si osserva con le carenze enzimatiche congenite.



Una varietà di cause ambientali e mediche è alla base delle intossicazioni esogene.



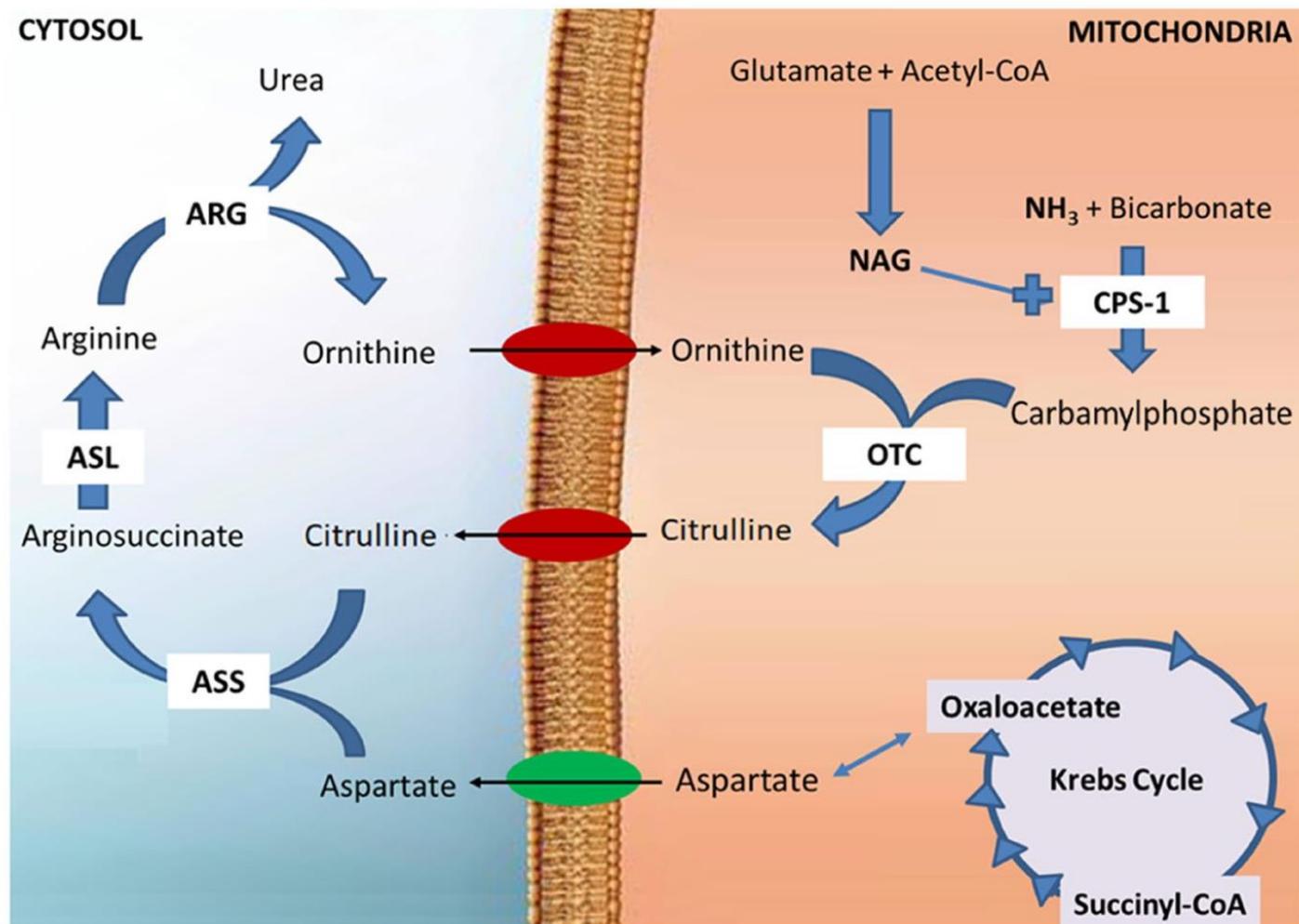


Definizioni

- **L'iperammoniemia** è una condizione medica caratterizzata da un accumulo eccessivo di ammoniaca nel sangue. Questo può portare ad una serie di problemi neurologici e psichiatrici, noti collettivamente come **encefalopatia iperammoniemica**.
- LIVELLI PLASMATICI DI AMMONIO (NH₄) superiori a 50 µmol/l (> 90 µg/dL). PERIODO NEONATALE >110 µmol/l (>190 µg/dL).
- Diverse **condizioni, ereditarie o acquisite**, possono portare ad un aumento della concentrazione di ammoniaca nel sangue, causando gravi danni al sistema nervoso centrale a causa degli effetti tossici esercitati dall'ammoniaca sugli astrociti. Di conseguenza, i pazienti iperammonemici presentano sintomi neuropsichiatrici potenzialmente letali, la cui gravità è correlata all'entità e alla durata dell'iperammonemia, nonché allo **stadio di maturazione del cervello**. Livelli elevati di ammoniaca nel plasma indicano una sua aumentata produzione e/o una ridotta detossificazione.
- Il ciclo dell'urea epatico è la principale via di detossificazione dell'ammoniaca

Ciclo dell'urea

- **Nel fegato**, il ciclo dell'urea è situato negli epatociti periportali e fornisce una elevata capacità di detossificazione della grande quantità di azoto in eccesso, mentre la glutammina sintetasi, espressa solo negli epatociti periportali, funge da sistema di riserva con alta affinità (ma bassa capacità) per l'ammoniaca.
- **Nel rene**, l'ammoniaca è formata dalla deaminazione della glutammina. Tuttavia, la produzione renale di ammoniaca contribuisce principalmente a tamponare gli ioni H^+ , mentre l'escrezione di ammoniaca nelle urine gioca solo un ruolo minore nella detossificazione complessiva dell'ammoniaca.



Fisiopatologia



I **riscontri neuropatologici** osservati nei bambini con iperammoniemia includono edema cerebrale, erniazione del tronco encefalico, gonfiore astrocitario e danni alla sostanza bianca, ventricolomegalia, atrofia corticale cerebrale, lesioni dei gangli della base, perdita neuronale, gliosi, emorragia intracranica e aree di necrosi corticale focale e carenze di mielinizzazione.



Crisi metabolica: l'aumento sistemico dell'ammoniaca porta a perdita di appetito e vomito, prevale il catabolismo.



La **sintesi di glutamina** mediata dall'enzima astrocitario glutamina sintetasi è la principale via di detossificazione dell'ammoniaca nel cervello e nel liquido cerebrospinale. In condizioni in cui esiste un eccesso di ammoniaca, le concentrazioni di glutamina osmoticamente attiva nel cervello aumentano, portando a danni e gonfiore astrocitario. Di conseguenza, l'astrocita promuove il rilascio intercellulare di glutammato.



Un **eccesso di glutammato extracellulare** si accumula nel cervello quando quest'ultimo è esposto all'ammoniaca. L'eccesso di glutammato extracellulare secondario all'esposizione all'ammoniaca promuove l'iper-eccitabilità cellulare tossica attraverso l'attivazione dei recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) e porta a un'alterazione del metabolismo dell'ossido nitrico (NO). La formazione eccessiva di ossido nitrico osservata con l'esposizione all'ammoniaca compromette la respirazione mitocondriale, esaurisce le riserve di ATP e aumenta i radicali liberi e lo stress ossidativo, che alla fine portano alla morte neuronale.

Segni e Sintomi

- **Nei neonati:** dopo poche ore/giorni inizia a manifestarsi suzione debole, ipotonia, letargia progressiva e/o convulsioni (diagnosi differenziale con la sepsi neonatale).

- **Nel lattante, prima infanzia:**

acuta: episodi di irritabilità, rifiuto del cibo, sonnolenza, encefalopatia acuta, letargia, alterazione dello stato di coscienza, atassia e convulsioni.

sub-acuta: scarsa crescita, vomito ricorrente, sintomi digestivi (vomiti, attenzione ad alcuni alimenti...), episodi di assenza, ritardo psicomotorio, sintomi neurologici latenti.

- **Adolescente-Adulto:**

acuta: episodi di encefalopatia acuta di diverso grado che possono essere confusi con episodi di encefalopatia tossica o infettiva.

sub-acuta/cronica: disturbi dell'apprendimento, alterazione del comportamento e/o sintomi da lesione cerebellare, sintomi psichici, episodi di disorientamento, letargia e/o encefalopatia acuta conseguente all'assunzione proteica, febbre e/o stress, encefalopatia post-partum.

Acute hyperammonemia

Lethargy

Somnolence

Coma

Vomiting (metabolic alkalosis)

Seizures

Peripheral circulatory failure (metabolic acidosis)

Cerebral edema (respiratory alkalosis)

Liver failure

Multiorgan failure

Post-partum psychosis

In neonates, sepsis-like picture

In neonates, respiratory distress

In neonates, hypo/hyperthermia

Chronic hyperammonemia

Protein aversion and self-chosen vegetarian diet

Headaches and migraine

Tremor, ataxia, dysarthria, and asterixis

Confusion, lethargy, and dizziness

Hyperactive, aggressive, or self-injurious behavior

Cognitive deficits and learning disabilities

Abdominal pain and vomiting

Failure to thrive

Elevated liver enzymes

Seizures

Psychiatric symptoms

Stroke-like episodes

Episodic character of signs and symptoms

Diagnosi differenziale

A) SENZA IPOGLICEMIA

A 1: Deficit del ciclo dell'urea.

- a - Deficit di NAGS, N acetilglutammato sintetasi
- b - Deficit di CPS, carbamil fosfato sintetasi
- c - Deficit di OTC, ornitina transcarbamilasi.
- d - Deficit di ASS, arginossuccinico sintetasi (Citrullinemia tipo I)
- e - Deficit di ASL, arginosuccinico liasi (Arginosuccinico aciduria)
- f - Deficit di ASA, arginasi (Argininemia)

A 2: INIBITORI DELLA N-acetilglutammato sintetasi (NAGS)

- a - Terapia con acido valproico e/o dieta povera di arginina
- b - Acidemie organiche
 - 1 - Isovalerico acidemia (IVA) e aciduria 3 metil crotonica (3MC)
 - 2 - Propionico (PA) e metilmalonico (MMA) acidemia
 - 3 - Deficit multiplo di Carbosilasi (MCD) e biotinidasi
 - 4 - Malattia delle urine a sciroppo d'acero (MSUD)

A 3: Atrofia girata della corioide e della retina, deficit di ornitina transaminasi mitocondriale (OAT)

A 4: Iperammoniemia, iperornitinemia, omocitrullinuria: Sindrome HHH

A 5: Difetti di trasporto degli aminoacidi dibasici: intolleranza alle proteine con lisinuria

A 6: Citrullinemia tipo 2 (CIT 2): Deficit di citrina

A 7: Deficit di pirrolin 5 carbosilasi sintasi (PICS)

A 8: Altri: Difetti della catena respiratoria mitocondriale, insufficienza epatica, difetti della glicosilazione delle proteine

B) CON IPOGLICEMIA IPOCHETOTICA: glicemia (plasma venoso) < 43 mg/dL (< 2,3 mM) con 3-OH butirrato (sangue) < 0,4 mM

B 1 - Difetti della chetogenesi: 3-OH-3metil glutarico aciduria (HMGC_oA liasi e sintetasi)

B 2 - Difetti della β -ossidazione mitocondriale degli acidi grassi

- 2-1: a catena lunga (> 14 atomi di carbonio) e molto lunga (> 22 atomi di carbonio)

*2-1-1: Disturbi del ciclo della carnitina

- a - Trasporto della carnitina citoplasmatica (T Carn)
- b - Carnitina Palmitoil Trasferasi I (CPT I)
- c - Carnitina Traslocasi (Traslocasi)
- d - Carnitina Palmitoil Trasferasi II (CPT II)

*2-1-2: Disturbi della β -ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena lunga e molto lunga

- a - Acil CoA deidrogenasi a catena lunga e molto lunga (VLCAD e LCAD)
- b - Enzima trifunzionale (TF) e/o 3 OH acil deidrogenasi a catena lunga (LCHAD)

- 2-2: Difetti della β -ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena media

a - Acil CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena media (MCAD)

- 2-3: Difetti della β -ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena corta

a - Acil CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta (SCAD)

b - 3OH Acil CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta (SCHAD). Si associa a iperinsulinismo

B 3 - Deficit multiplo delle acil CoA deidrogenasi (MADD) o aciduria glutarica di tipo II (GA II), deficit di complesso ETF-Qo o ETF-DH inibisce l'ossidazione mitocondriale di tutti gli acidi grassi.

B 4 - Iperinsulinismo con iperammoniemia persistente (HI-GDH)

Organic acidemias

Propionic acidemia
Methylmalonic acidemia
Isovaleric acidemia
Maple syrup urine disease
Dibasic aminoacidurias
Type 1
Type 2 (Lysinuric protein intolerance)

Drug-related causes

Hyperammonemia-hyperornithinemia-homocitrullinuria
Transient hyperammonemia of the newborn
Salicylates
Carbamazepine
Valproic acid
Topiramate
Tranexamic acid
Chemotherapeutic agents:

Miscellaneous causes

Asparaginase-5-fluorouracil
Rituximab
Hypoglycin intoxication
Pregnancy
Distal Renal Tubular Acidosis (RTA)
Carnitine transport defects
Urinary tract dilatation
Reye's syndrome

Deficit del ciclo dell'urea:

A) *Deficit di carbamilfosfato sintetasi-1 (CPS-1)*

Questa rappresenta la forma più grave di disturbo del ciclo dell'urea (UCD), con sviluppo precoce di iperammoniemia nel periodo neonatale, anche se può diventare evidente nell'adolescenza. Si riscontra **assenza di citrullina e bassi livelli di arginina, azoto ureico e acido orotico** urinario.

B) *Deficit di ornitina transcarbamilasi (OTC)*

Questo rappresenta il difetto enzimatico del ciclo dell'urea più comune, con un'incidenza di 1 su 14.000, ed è l'unico ereditato come tratto legato al sesso. Solo il 15% delle portatrici femmine è sintomatico e la maggior parte delle portatrici asintomatiche ha un punteggio di QI normale. I risultati diagnostici biochimici includono iperammoniemia, **assenza di citrullina nel siero ed elevato acido orotico urinario**. La biopsia epatica aiuta a confermare la diagnosi.

C) *Citrullinemia: deficit di argininosuccinato sintetasi (ASS)*

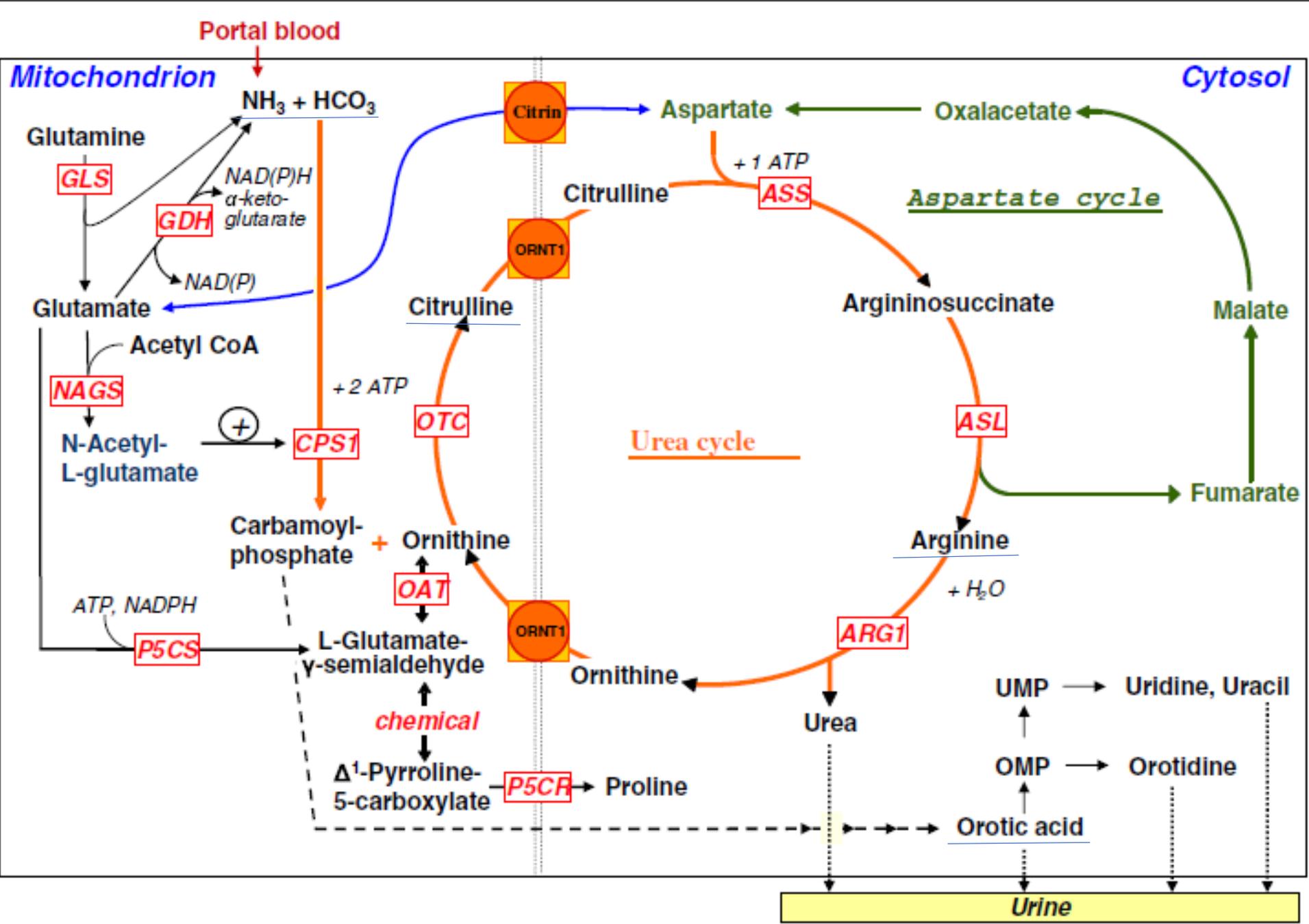
il riscontro patognomonico è un livello plasmatico di **citrullina marcatamente elevato** in assenza di argininosuccinato sintetasi (ASS).

D) *Acidemia argininosuccinica: deficit di argininosuccinasi-1 (ASL)*

livelli aumentati di acido argininosuccinico (AL) nel plasma e nelle urine. Anche la citrullina plasmatica è elevata. La misurazione dell'attività dell'AL negli eritrociti o nei fibroblasti conferma la diagnosi. Il coinvolgimento epatico è caratterizzato da epatomegalia e transaminasi elevate.

E) *Argininemia: deficit di arginasi-1 (ARG)*

elevati livelli sierici di arginina, acido orotico urinario e di ammoniaca.



✓ Inibitori della NAGS:

(genetico, farmacologico) con deficit arginina e iperammoniemia per **mancanza cofattore** prima reazione ciclo dell'urea

✓ Sindrome HHH(iperornitinemia, iperammonemia, omocitrullinuria):

ORNT1 che è coinvolto nel **trasporto dell'ornitina** attraverso la membrana mitocondriale e, di conseguenza, nella sintesi della proteina mitocondriale, nel metabolismo dell'arginina e della lisina, e nella sintesi delle poliammine. Le mutazioni di questa proteina alterano il ciclo dell'urea, causando iperornitinemia, iperammoniemia e omocitrullinuria. I pazienti con deficit completo di ORNT1 sono affetti dalla forma ad esordio neonatale, caratterizzata da iperammoniemia grave, mentre i pazienti con deficit parziale sono affetti dalla forma ad esordio più tardivo, che si manifesta durante l'infanzia o l'età adulta.

✓ Intolleranza alle proteine con lisinuria:

Dovuta ad anomalie del **TRASPORTO degli aminoacidi** che causano escrezione renale e diminuzione dell'assorbimento intestinale di aminoacidi cationici

✓ L'iperammoniemia transiente del neonato (THAN):

Disfunzione temporanea del ciclo dell'urea nel fegato del neonato, una condizione clinica rara e potenzialmente grave che si manifesta nei primi giorni di vita.

1) Difetti della chetogenesi:

la produzione di **urea richiede la presenza di N-acetilglutammato**, un composto **derivato dall'acetil-CoA**. Se la produzione di acetil-CoA è ridotta a causa della mancata chetogenesi, la disponibilità di N-acetilglutammato diminuisce, limitando la capacità del ciclo dell'urea .

Diverse mutazioni genetiche possono causare difetti negli enzimi epatici coinvolti nella chetogenesi. Questi enzimi includono:

-Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta (SCAD), Deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi (3-OHAD) e Deficit di β -amminoaciltransferasi (BAT)

-Difetto del trasporto di carnitina:

La **carnitina** è un composto necessario per il **trasporto degli acidi grassi nei mitocondri**, dove avviene la chetogenesi. Difetti nel trasporto della carnitina, come il deficit di carnitina palmitoiltransferasi (CPT), possono impedire l'ingresso degli acidi grassi nei mitocondri e ridurre la produzione di chetoni

2) Difetti della b-ossidazione mitocondriale degli acidi grassi:

la ridotta produzione di energia può indurre il corpo a utilizzare le proteine come fonte energetica alternativa. Questo **aumento del catabolismo proteico** porta ad un incremento della deaminazione e, di conseguenza, alla produzione di ammoniaca in eccesso. Inoltre la capacità di generare acetil-CoA dai grassi è compromessa, causando una **riduzione significativa della produzione di chetoni**.

3) Iperinsulinismo con Iperammoniemia persistente:

causata da **mutazione iperattivante** nel gene GLUD1, che codifica per l'enzima glutammato deidrogenasi (GDH). L'eccessiva attività della **GDH (glutammato deidrogenasi)** porta a: Un aumento dei tassi di rilascio di ammoniaca dal gruppo amminico del glutammato e l'eccessiva ossidazione del glutammato tramite la GDH causa una deplezione del pool intraepatico di glutammato che, a sua volta, riduce la produzione di N-acetilglutammato (NAG). GDH (glutammato deidrogenasi) catalizza la deaminazione ossidativa reversibile del glutammato ad alfa-chetoglutarato (α KG) e ammoniaca. Nelle cellule beta pancreatiche, l' α KG entra nel ciclo dell'acido citrico, portando a un aumento della secrezione di insulina.

Acidosi e Iperammoniemia

- In condizioni di acidosi, il **corpo scompone le proteine più frequentemente** per tamponare l'acidosi. Questo processo produce ammoniaca come sottoprodotto, che può sovraccaricare i meccanismi di smaltimento e portare all'iperammoniemia.
- L'acidosi **altera l'attività degli enzimi coinvolti nel ciclo dell'urea** o perché devia i substrati necessari per il ciclo verso altri scopi metabolici.
- L'acido può **danneggiare direttamente i tubuli renali**, le cellule che riassorbono bicarbonato e altri sali dal filtrato renale. Questo può portare a una perdita di bicarbonato e all'accumulo. L'acidosi può restringere i vasi sanguigni nei reni, riducendo il flusso sanguigno e la capacità dei reni di filtrare e rimuovere l'ammoniaca dal sangue.
- **L'acidosi propionica, metilmalonica e isovalerica** sono tutte rare malattie genetiche del metabolismo che colpiscono il modo in cui il corpo scompone specifici aminoacidi a catena ramificata. L'accumulo di sottoprodotti tossici (acido propionico, acido metilmalonico o acido isovalerico) nel sangue e nei tessuti porta a acidosi e iperammoniemia.

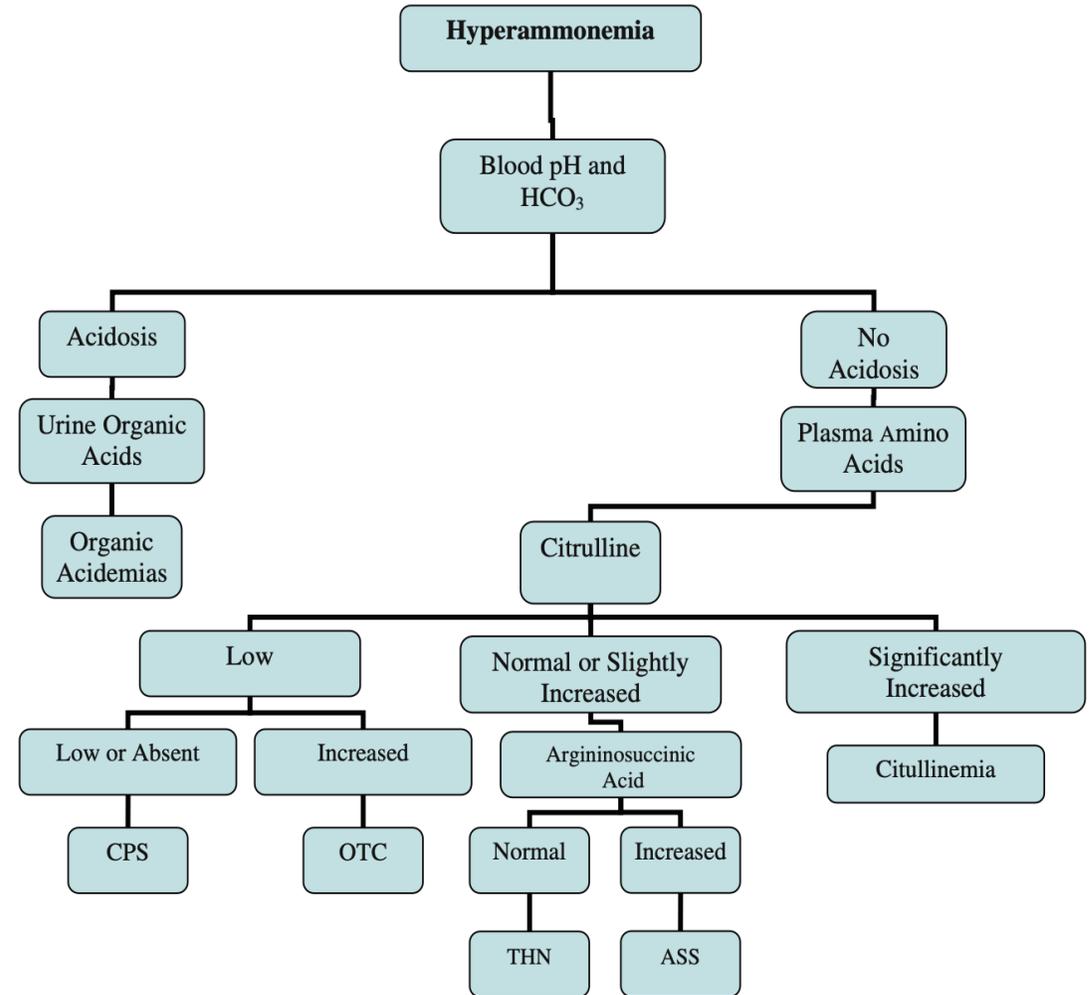
Iperammoniemia iatrogena

- **Salicilati (sindrome di Reye):** ipoglicemia, iperammoniemia, livelli elevati di salicilati nel siero e epatotossicità. La patogenesi coinvolge la disfunzione mitocondriale e il disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa.
- **Carbamazepina:** Asterissi e l'iperammoniemia sono complicazioni rare associate all'uso di carbamazepina. Il meccanismo attraverso cui si sviluppa l'iperammoniemia è sconosciuto, e il trattamento per quest'ultima consiste semplicemente nel sospendere l'anticonvulsivante.
- **Acido Valproico+ Topiramato:** interferenza tubulare renale con la sintesi della glutamina e/o aumento dell'attività della glutaminasi renale (con conseguente maggiore ammoniogenesi). L'acido valproico dipende dalla carnitina per il suo metabolismo e può esaurire quest'ultima. L'iperammoniemia è prevenuta fornendo carnitina supplementare. Gli effetti tossici del topiramato possono essere correlati alla sua capacità di inibire l'anidrasi carbonica, che a sua volta influisce sulla conduttanza degli ioni cloruro regolata dall'acido gamma-aminobutirrico (GABA) al recettore GABA A e attraverso il suo effetto sulla disponibilità epatica di bicarbonato (HCO_3), che è anche un substrato per la sintesi del carbamilfosfato. Inoltre, il topiramato inibisce l'attività della glutammina sintetasi nel cervello, portando a livelli tossici di ammoniaca.
- **Chemioterapia (Sindrome da Lisi tumorale)**

Test di laboratorio

Prelievo: Particolare attenzione va osservata nell'esecuzione del prelievo che può essere venoso o arterioso, ma evitando la stasi prolungata e pertanto l'ipossia (senza comprimere né bloccare), deve essere raccolto in una provetta con EDTA conservato in ghiaccio e analizzato entro 1 ora.

- In caso di non osservanza di suddette regole, l'esame va ripetuto.
È un esame URGENTE, che tutti i laboratori devono poter eseguire in regime di urgenza/emergenza.
- La misurazione dell'ammoniaca richiede sangue venoso o arterioso a flusso libero, mentre il sangue capillare è utile solo per escludere l'iperammoniemia.
- Tranne che nelle situazioni di emergenza, il prelievo deve essere effettuato a digiuno o almeno 4–6 ore dopo un pasto.
- Lo sforzo del bambino o l'esercizio fisico prima del prelievo di sangue può portare a false alte concentrazioni di ammoniaca.



Iter diagnostico:

A) **Non eseguire una puntura lombare** fino a quando non sono disponibili i livelli di ammonio

B) **Campione di urine**. Se raccolte prima dell'inizio della terapia sono indicate per lo studio eziologico dell'iperammoniemia. Valutare pH e corpi chetonici. Congelare il campione e inviarlo a un laboratorio per **dosare aminoacidi, acidi organici, acido orotico e uracile**.

C) **Campione di plasma** (senza pressione, ipossia, né bracciale) per dosaggio di: (il volume del sangue dipende dal laboratorio d'urgenza)

- Ammonio
- Acido lattico
- Emogasanalisi con elettroliti (anion-gap)
- Esami biochimici (glucosio, acido urico, funzionalità renale, funzionalità epatica e CPK)
- Coagulazione
- Emocromo
- Corpi chetonici (3-OH butirato)
- In presenza di ipoglicemia: insulina, cortisolo e GH
- per gli esami diagnostici: aminoacidi, carnitina totale e libera e attività della biotinidasi (laboratorio specializzato). Vi sono laboratori con strumentazione Tandem Mass in grado di esaminare i livelli di acilcarnitine e aminoacidi nel sangue depositato su carta bibula

Tabella 3c. IPERAMMONIEMIA. Diagnosi differenziale etiologica definitiva S = sangue U = urina N = normale

Malattia	Amminoacidi (S) marker	Amminoacidi (U) marker	Acidi organici diagnostici (U)	Carnitina totale (S)	Carnitina libera (S)	Acilcarnitina (S)	Insulina μ U/mL glicemia mg/dL
Aciduria 3-OH-3metil glutarica	-	-	3OH3 metil	Elevata	Bassa	Isovalericarnitina	-
Disordini della beta-ossidazione degli acidi grassi							
CPT 1	Livelli elevati: glutammmina, alanina		Normali	Molto elevata	Normale		
CPT 2			Patologici	Bassa	Bassa		
Traslocasi			Patologici	Bassa	Bassa	Specifiche per ciascuna patologia	
LCAD			Dicarbossilici > 14C	N / bassa	Bassa		
LCHAD			30H dicarbossilici > 14C	"	Bassa		
MCAD		Dicarbossilici di <12C	"	"	Bassa		
Deficit multiplo dell'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi (MADD) (GLUT II)			Glutarico, isovalerico e dicarbossilici con numero differente di atomi di C	BASSA	BASSA	Isovaleril +, glutaril + > 14C, + <12C, 8C...	
Iperinsulinismo + iperammoniemia	AA ramificati bassi		Normali	Normale	Normale	Normali	Ins / glu > 0,34
Disturbi del ciclo dell'urea	In tutti glutammmina elevata e arginina bassa						
Deficit di NAGS			Orotico (-)				
Deficit di CPS	Citrullina bassa		Orotico (-)				
Deficit di OTC			Orotico (+++)				
Citrulinemia	Citrullina elevata		Orotico ++				
Arginosuccinicoaciduria	+ Arginosuccinico						
Deficit di arginasi	Arginina elevata	Citrullina elevata					
		Arginosuccinico					
Malattia delle urine a sciroppo d'acero	Ramificati alti Alloisoleucina	Ramificati Alloisoleucina		N o Bassa	Bassa	Acetilcarnitina	
Aciduria isovalerica e 3metil crotonica	Glicina bassa		Isovalerico libero 3OH Isovalerico + 3 metil crotonico	N o Bassa	Bassa	Isovaleril 3 metil crotonil carnitine	
Acidemia propionica e metilmalonica	In entrambe: Glicina, Glutammmina e Alanina elevate e Arginina bassa		Propionico, 3 OH propionico e metil citrato + Metilmalonico	Molto bassa	Molto bassa	Propionil carnitina + metilmalonil carnitina	
Deficit multiplo di carbossilasi (MCD)	Glicina, glutammmina e alanina: elevate		Lattico, propionico e 3metilcrotonico	Molto bassa	Molto bassa	Acetil, propionil e 3 metilcrotonil carnitina	
Atrofia girata (AG) della coroide	Ornitina molto elevata						
HHH	Ornitina molto elevata	Omocitrullina					
Difetti del trasporto degli amminoacidi dibasici (intolleranza alle proteine con lisinuria)	Riduzione di cistina, ornitina, lisina e arginina	Ornitina, lisina, cistina, arginina elevate					



Neuroimaging

- **L'ecografia transfontanellare e la tomografia computerizzata** non possono rilevare cambiamenti acuti o moderati della morfologia cerebrale tranne l'edema cerebrale molto grave.
- Tuttavia, il ruolo della neuroimaging nella gestione dell'iperammoniemia è in evoluzione negli ultimi anni, principalmente utilizzando **la risonanza magnetica funzionale (fMRI)**, l'imaging a tensore di diffusione (DTI) e la spettroscopia a risonanza magnetica $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (MRS). La variazione dei livelli di **glutammina e mioinositolo** rilevata tramite MRS. Studi hanno dimostrato che sia l'iperammoniemia acuta che quella cronica portano ad un aumento della glutammina e allo stesso tempo ad una diminuzione del mioinositolo, che funge da osmolita organica compensatoria negli astrociti.
- Sebbene il ruolo della neuroimaging necessiti di ulteriori valutazioni, si spera che diventi uno strumento importante principalmente per definire l'effetto degli episodi iperammoniemici subclinici e dell'iperammoniemia cronica moderata e iperglutaminemia sul cervello.

Trattamento



Sospendere l'apporto proteico per il tempo necessario a ridurre i livelli di ammonio



Fornire calorie sotto forma di glucosio (10 - 15 mg/kg/min) e lipidi (mai nei pazienti con difetti della β -ossidazione mitocondriale)



Somministrare farmaci detossificanti o attivatori del ciclo dell'urea e co-fattori delle reazioni enzimatiche potenzialmente coinvolte

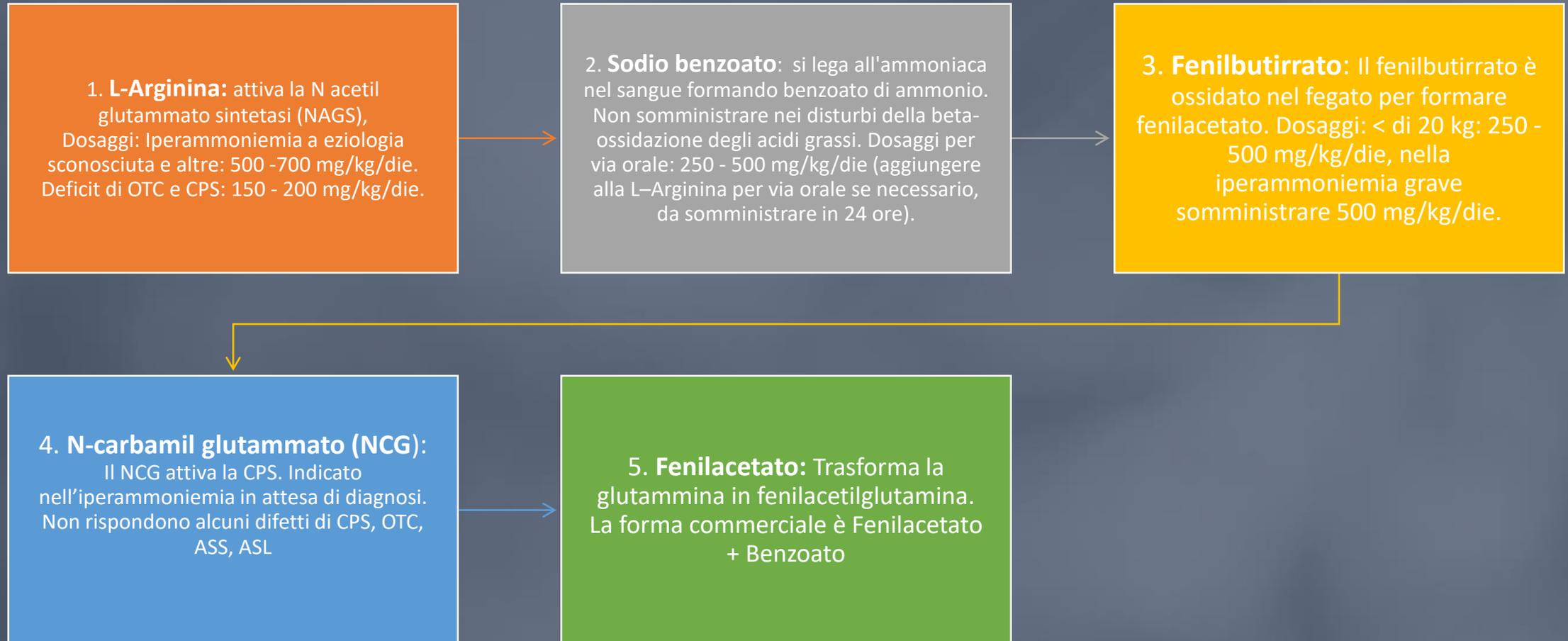


Ricovero in Terapia Intensiva se il livello dell'ammonio è $> 350 \mu\text{mol/L}$ con particolare attenzione all'edema cerebrale.



Attivare misure per dialisi dell'ammonio.

Trattamento farmacologico



Dialisi



- **Se persistono** livelli di ammonio $> 350 \mu\text{mol/L}$ senza riduzioni significative (entro 2 ore) dall'approccio farmacologico è opportuno il trasferimento in Centri di Malattie Metaboliche Ereditarie con annessa Terapia Intensiva e Dialisi.

- **1) Pazienti fino a 10 kg** *Emodiafiltrazione veno-venosa /artero-venosa continua.*

Ideale: catetere femorale (due vie 5-7 Fr). Nel neonato è opportuno invertire il flusso con un certo grado di ricircolo per evitare che la parete del vaso sottoposta a suzione occluda il tubo prossimale.

- Alternative: utilizzare un catetere più sottile in ciascuna vena femorale, creare un accesso in vena femorale mediante dissezione o utilizzare la vena ombelicale.

•

ECMO con emodiafiltrazione: di scelta, in particolare con livelli di $\text{NH}_4 > 1.000 \mu\text{mol/L}$.

Emodialisi: molto efficace, però tecnicamente difficile e mal tollerata in pazienti con peso inferiore a 5 kg.

- **2) Pazienti > 10 kg:**

- *Emodialisi con ultrafiltrazione è la terapia d'elezione.*

- In questi casi la terapia farmacologica può essere aumentata (circa il 20%).

Il ruolo della dialisi peritoneale per una rapida eliminazione dell'ammonio è controverso.



THANK YOU

FOR YOUR

Attention!

Bibliografia:

- Ribas GS, Lopes FF, Deon M, Vargas CR. Hyperammonemia in Inherited Metabolic Diseases.
- Häberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. Eur J Pediatr. 2011
- Auron A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Pediatr Nephrol. 2012
- Lago P, Ancora G, Bellieni CV, Cavazza A, Cocchi G, Guadagni AM, Memo L, Merazzi D, Pirelli A; Gruppo di Studio Il Dolore nel Neonato della Società Italiana di Neonatologia. Linee-guida e raccomandazioni per la prevenzione ed il trattamento del dolore nel neonato [Italian guidelines and recommendations for prevention and treatment of pain in the newborn]. Pediatr Med Chir. 2006
- Hadjihambi A, Khetan V, Jalan R. Pharmacotherapy for hyperammonemia. Expert Opin Pharmacother. 2014
- Ribas GS, Lopes FF, Deon M, Vargas CR. Hyperammonemia in Inherited Metabolic Diseases. Cell Mol Neurobiol. 2022 Nov