



associazione malattie metaboliche e genetiche puglia  
AMEGET

ONLUS

organizza il III Congresso

# MALATTIE RARE CONOSCERLE PER RICONOSCERLE

Presidente Onorario  
*Prof. F. Carnevale*

Presidenti  
*Prof. N. Laforgia, Dott. F. Papadis*



18-19 maggio 2012  
Castellaneta Marina (TA)  
Il Valentino Grand Village

# IPERAMMONIEMIA

Nicola LAFORGIA  
U.O.C. NEONATOLOGIA E.T.I.N.



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI DI BARI  
ALDO MORO

# Definizione di iperammoniemia

Häberle (2011) Eur J Pediatr 170:21–34;  
Brusilow et al. Urea cycle enzymes in Scriver C.R.:  
The metabolic and molecular basis of inherited disease McGraw-Hill p 1909

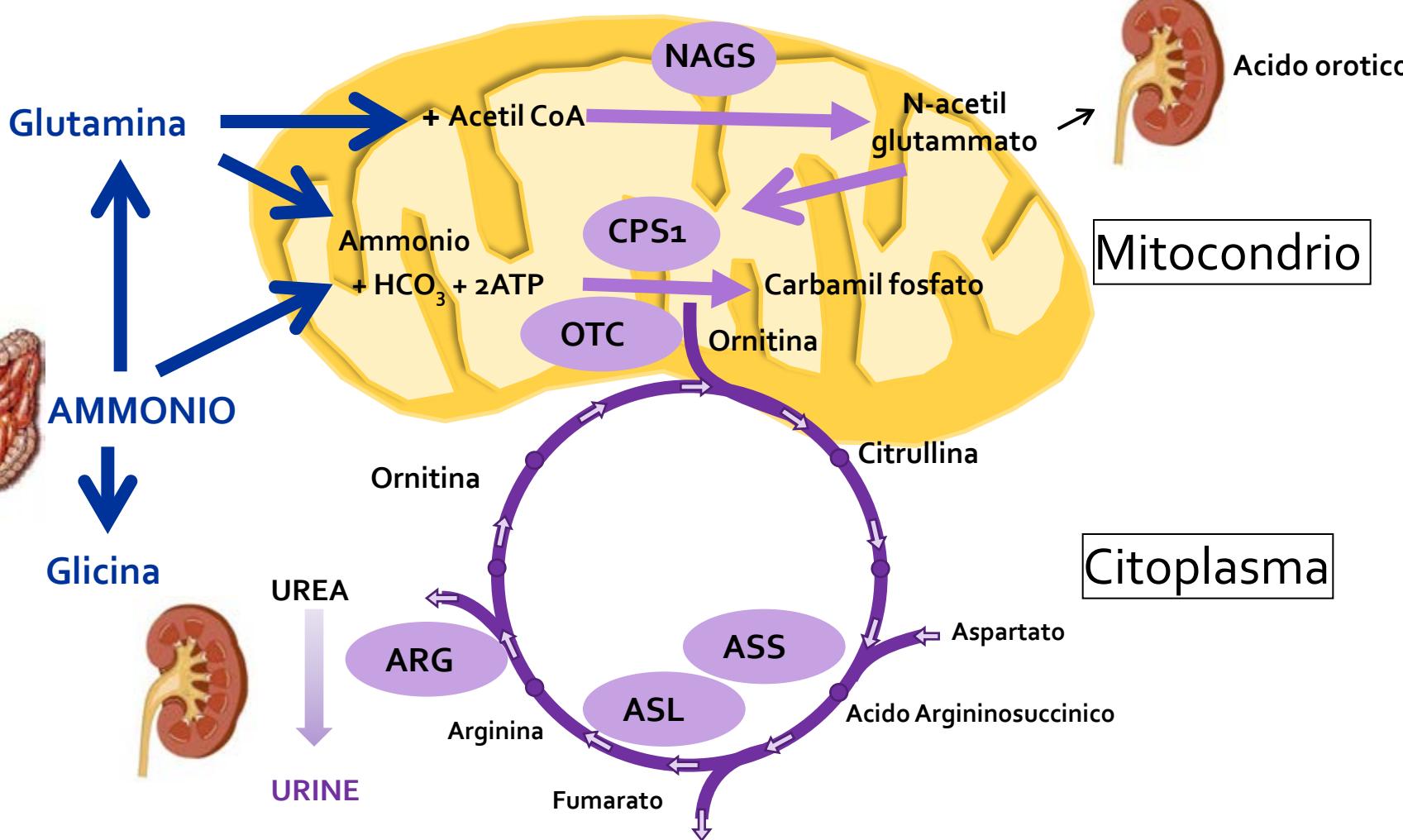
	AMMONIO V.N. ( $\mu$ Mol/L)
Neonato	50–159
Lattante Bambino	24–48
Donna	11–48
Uomo	15–55

## IPERAMMONIEMIA

Concentrazione di ammonio nel sangue superiore ai valori normali per l'età

# PRODUZIONE DI AMMONIO E SUO METABOLISMO: IL CICLO DELL'UREA

Diaz G. US special population Pediatric Reviews 2006



# QUANDO SI ALTERA IL CICLO DELL'UREA ?

70%

DEFICIT ENZIMATICI CONGENITI  
(es. deficit NAGS)

INCIDENZA : 1:20.000

30%

INIBIZIONE NAGS ↓ ACETIL CoA  
(es. ACIDEMIE ORGANICHE )

DEFICIT	EREDITÀ'
NAGS	AUT REC 17q
CPS1	AUT REC 2q
OTC	X-LINK REC (Xp21)
DEFICIT	EREDITÀ'
ASS	AUT REC 9q
ASL	AUT REC 7q
ARG	AUT REC 6q

DEFICIT ENZIMATICI CONGENITI  
CATABOLISMO DEGLI AMINOCIDI ESSENZIALI A  
CATENA RAMIFICATA  
(VAL-LEU-ILE)

Seashore MR (2009)  
The organic acidaemias: An overview.  
Gene Reviews  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1134>

ACIDOSI

# EFFETTI DELL'ALTERAZIONE DEL CICLO DELL'UREA

L'ammonio non viene metabolizzato e convertito

## IPERAMMONIEMIA

**l'ammonio attraversa  
rapidamente e velocemente  
la barriera ematoencefalica**

### SEGNI CLINICI

LETARGIA

VOMITO

RIFIUTO ALIMENTAZIONE

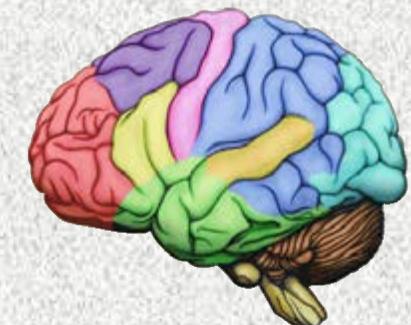
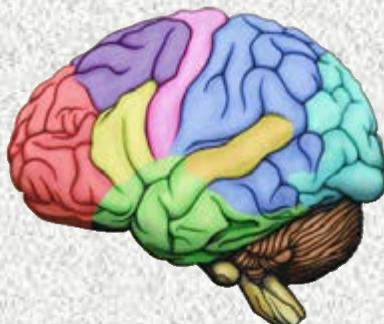
IPOTERMIA

CONVULSIONI

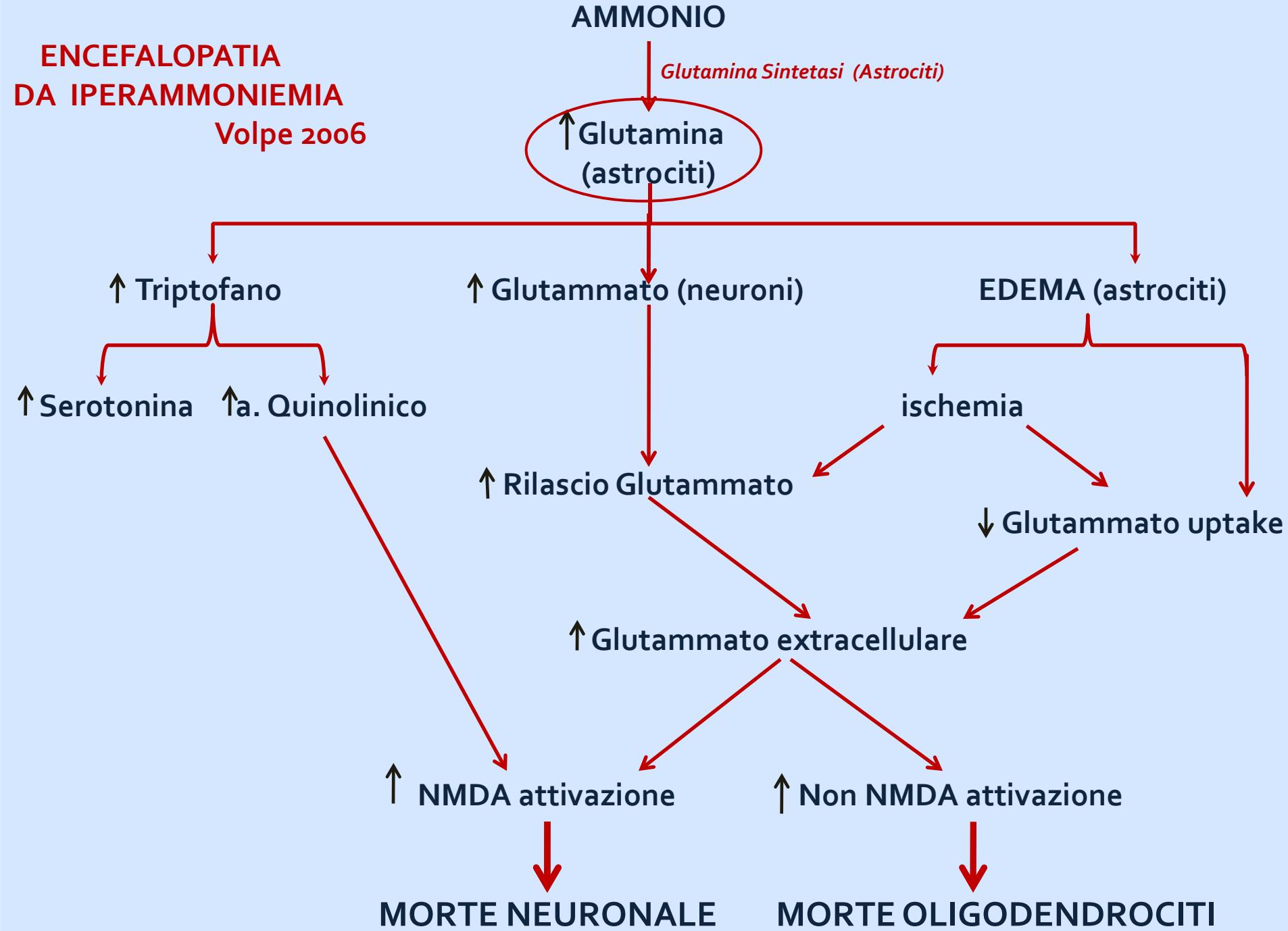
ANOMALIE TONO E  
POSTURA

COMA

MORTE



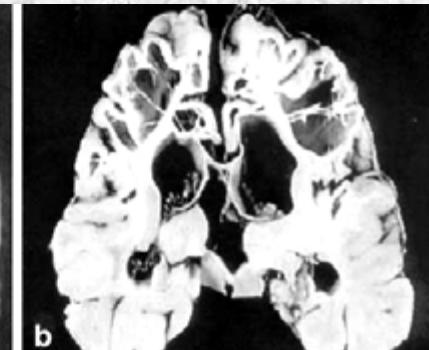
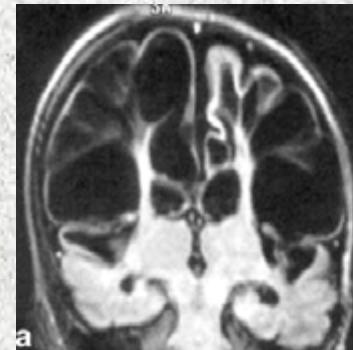
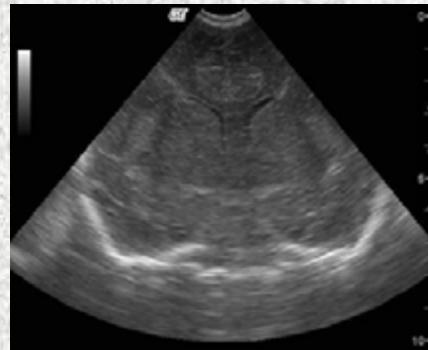
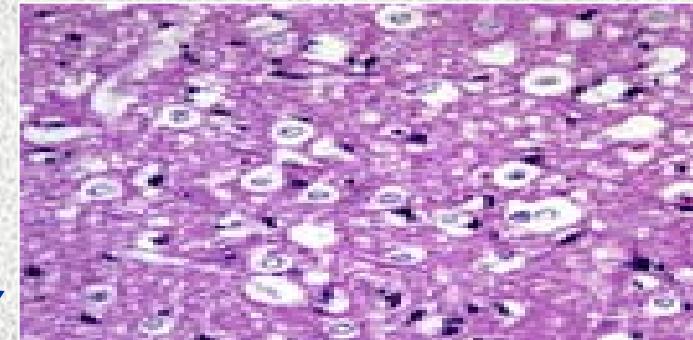
**ENCEFALOPATIA  
DA IPERAMMONIEMIA**  
Volpe 2006



# ENCEFALOPATIA DA IPERAMMONIEMIA

*J Inher Metab Dis 2007 30: 865-869*

- ❖ Aumento flusso cerebrale
- ❖ Edema cerebrale da glutamina
- ❖ Alterazione della barriera ematoencefalica
- ❖ Iperpolarizzazione delle membrane
- ❖ Alterazione neurotrasmettitori
- ❖ Gliosi con astrociti tipo Alzheimer II
- ❖ Lesioni della sostanza bianca: *alterazioni mielinizzazione e lesioni cistiche*
- ❖ Atrofia corticale
- ❖ Lesioni spongiformi cortico-sottocorticali, talami e nuclei della base



## **SEGANI CLINICI ASPECIFICI**

**LETARGIA  
VOMITO  
RIFIUTO ALIMENTAZIONE  
IPOTERMIA  
CONVULSIONI  
ANOMALIE TONO E POSTURA  
IRRITABILITA'  
TACHIPNEA**

**INSUFFICIENZA MULTIORGANO**

**COMA**

**IN ETA' NEONATALE  
PRIMA IPOTESI = SEPSI**

# SINTOMI INIZIALI ASPECIFICI

# IN ETA' NEONATALE PRIMA IPOTESI = SEPSI

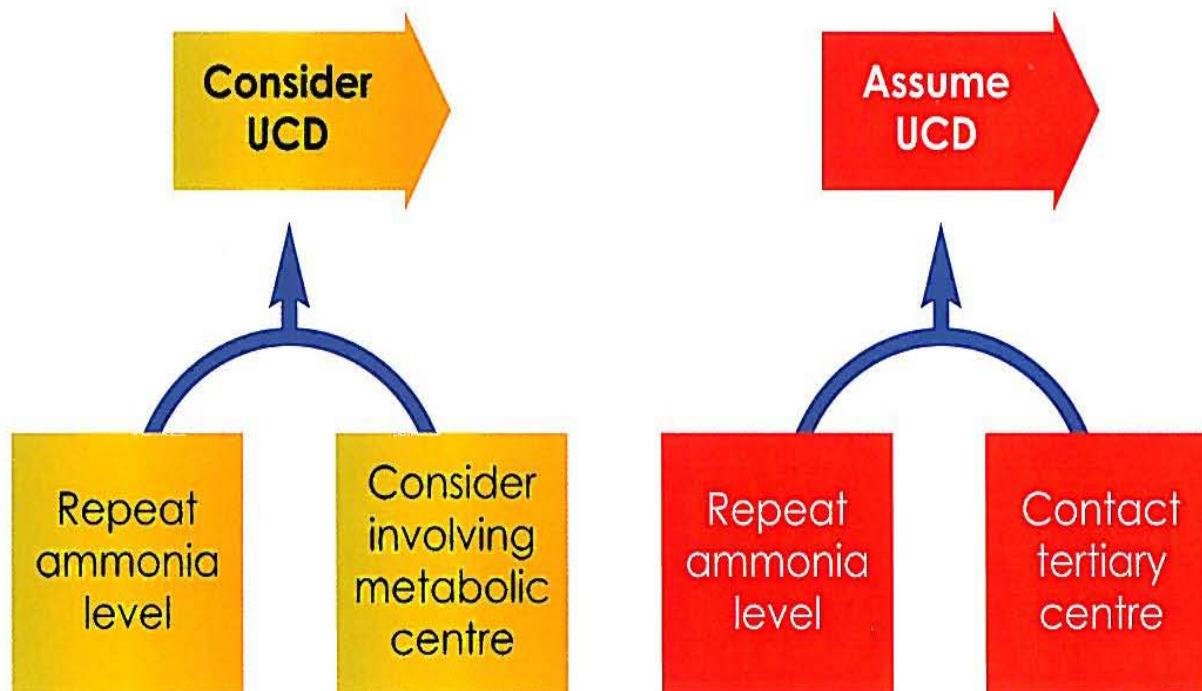
Summar M and Tuchman M. J Pediatr 2001; 138 (1): S6-S10. Summar M. J Pediatr 2001; 138 (1): S30-S39  
 Burton BK. Pediatrics 1998; 102 (6): 1-9. The Urea Cycle Disorders Conference Group. J Pediatr 2001; 138 (1): S1-S5

	<b>Sepsis</b>	<b>Hyperammonaemia</b>
Risk Factors	Prematurity Apgar < 6 Maternal history of GBS† PROM‡ Poor prenatal care	Healthy baby Normal Apgar No maternal risk factors Inherited OTC-X linked Other forms recessive
Onset of symptoms	< 24 hours in 85 % of cases	Over 24 hours
Platelet count	< 100,000	Normal
C-reactive protein	↑ In first 24 hours	Normal
Liver enzymes	Normal	<b>Normal/Mildly elevated</b>
Blood chemistries	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> normal, < 65-70 µmol/L	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> > 150 µmol/L
Altered consciousness	Possible	Likely
CBC	↑ WBC (> 10,000)	Normal
EAB	<b>Metabolic acidosis</b>	<b>Respiratory alkalosis</b> <b>Metabolic acidosis (acidurie org.)</b>

Increasing likelihood of UCD

NH<sub>4</sub><sup>+</sup>  $\mu\text{mol/L}$  Ammonia levels

0                  50                  100                  150



# Screening neonatale

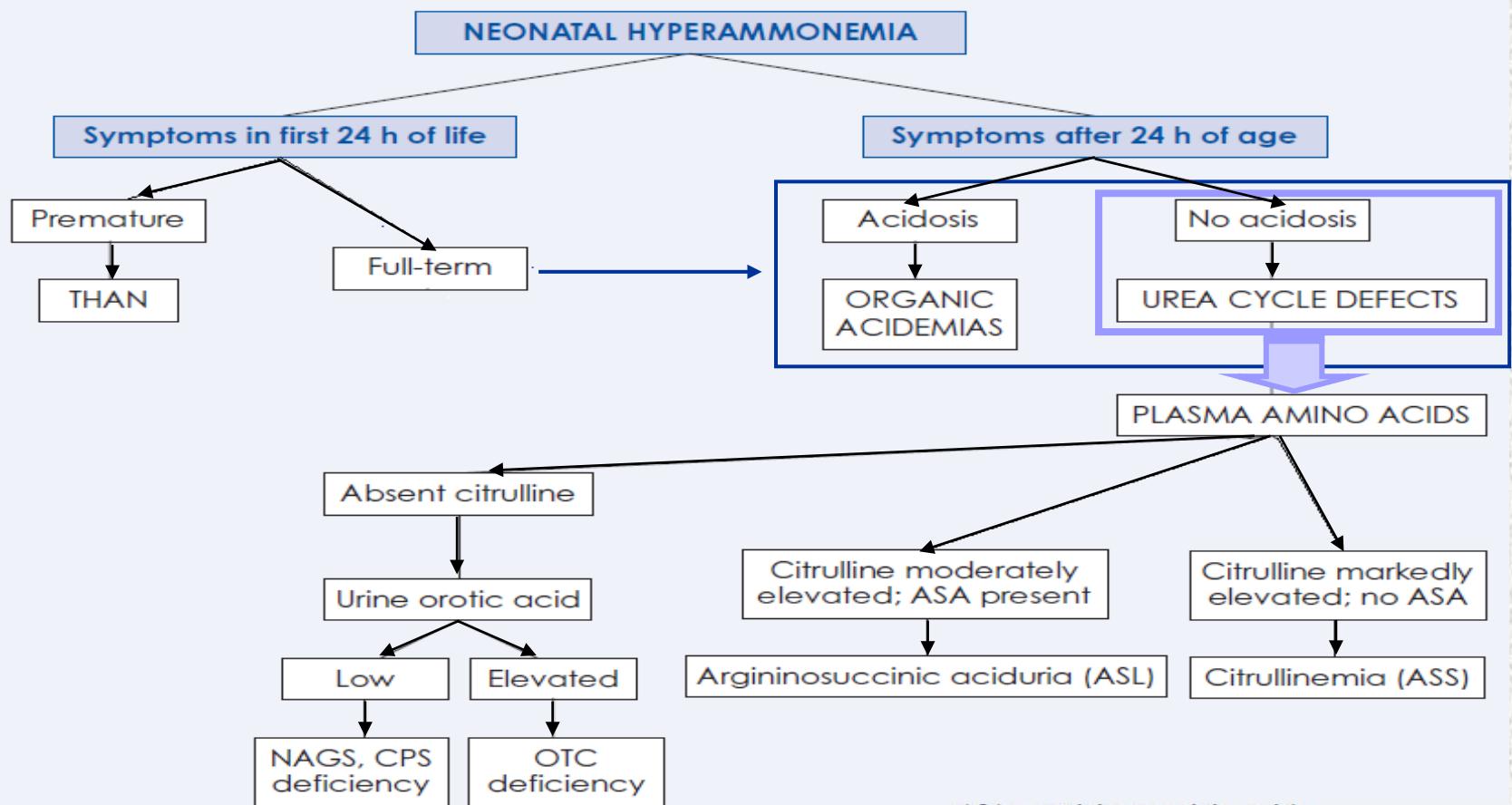


**POSSIBILE PER DIVERSE FORME DI DEFICIT ENZIMATICI DEL CICLO  
DELL'UREA  
CON SPETTROMETRIA "TANDEM MASS"**

- Deficit ASS (citrullinemia tipo I)
- Deficit ASL (aciduria argininosuccinica)
- Deficit Arginasi (argininemia)

# OBIETTIVI

## 1. DIAGNOSI

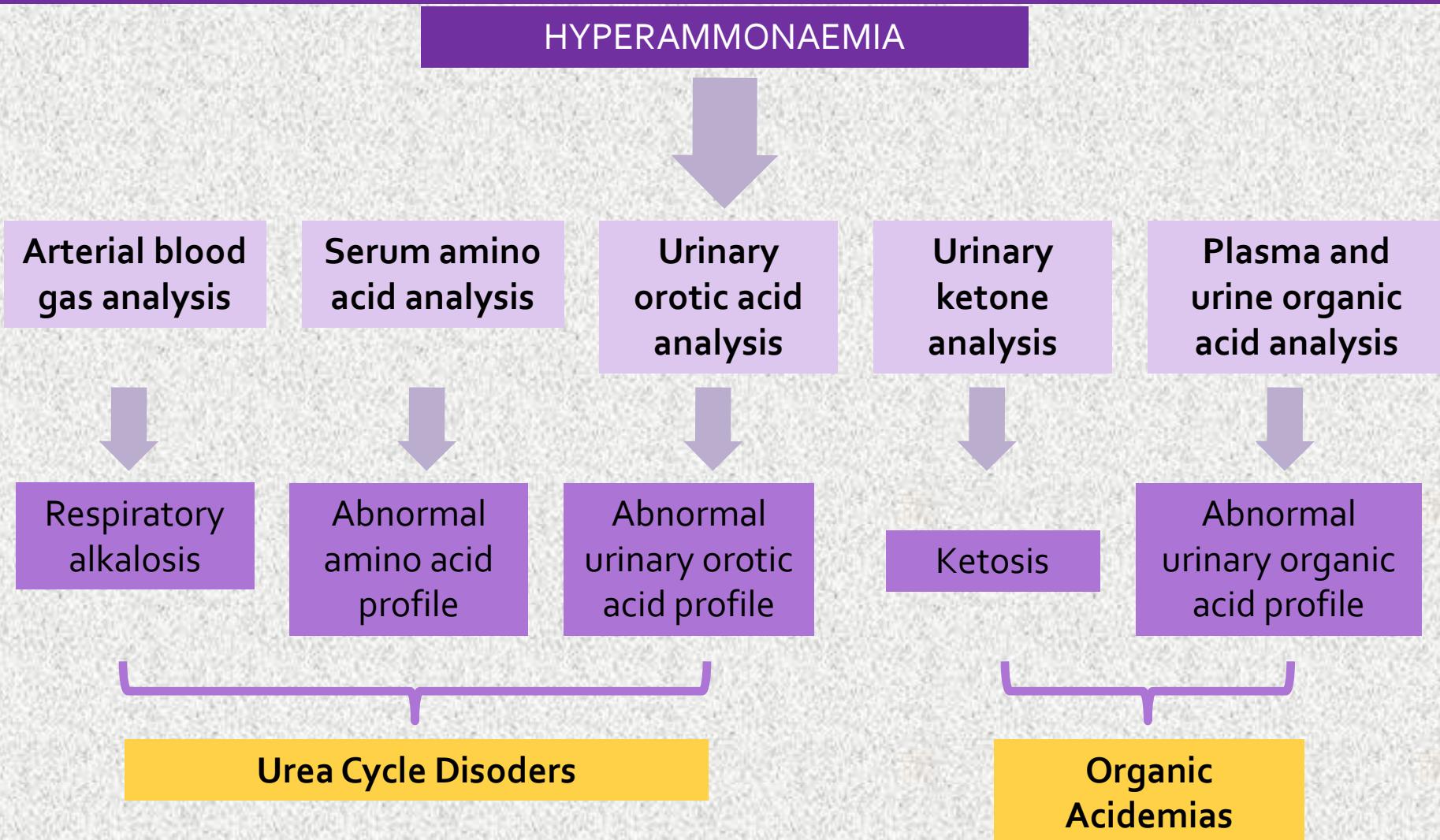


ASA – argininosuccinic acid  
ASL – argininosuccinate synthase lyase  
ASS – argininosuccinate synthetase  
CPS – carbamyl phosphate synthetase  
NAGS – N-acetylglutamine synthetase  
OTC – ornithine transcarbamylase  
THAN – transient hyperammonemia of newborn

# OBIETTIVI

## 1. DIAGNOSI

Häberle et al (2011) Eur J Pediatr 170:21–34; Lanpher et al, Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/>



# OBIETTIVI

## 1. DIAGNOSI

Leonard J. Semin Neonatol 2002; 7: 27-35

Disorder	Alternative names	Plasma amino acid concentrations	Urine orotic acid	Tissue for enzyme diagnosis
Carbamoyl phosphate synthetase deficiency	CPS deficiency	↑ glutamine ↑ alanine ↓ citrulline ↓ arginine	N	Liver
Ornithine transcarbamoylase deficiency	OTC deficiency	↑ glutamine ↑ alanine ↓ citrulline ↓ arginine	↑↑	Liver
Argininosuccinic acid synthetase deficiency	Citrullinaemia	↑↑ citrulline ↓ arginine	↑	Liver/Fibroblasts
Argininosuccinic acid lyase deficiency	Argininosuccinic aciduria (ASA)	↑ citrulline ↑ argininosuccinic acid ↓ arginine	↑	RBC/Liver/Fibroblasts
Arginase deficiency	Hyperargininaemia	↑ arginine	↑	RBC/Liver
N-acetylglutamate synthetase deficiency	NAGS deficiency	↑ glutamine ↑ alanine	N	Liver

## OBIETTIVI:

### 2. EVITARE IPERAMMONIEMIA ELEVATA/PERSISTENTE

IL RICONOSCIMENTO PRECOCE  
E IL TEMPESTIVO INIZIO DEL TRATTAMENTO  
CONSENTONO DI  
AUMENTARE LA SOPRAVVIVENZA  
E DI PREVENIRE IL DANNO NEUROLOGICO  
IRREVERSIBILE

**Tempo x [ammonio] = entità del danno**

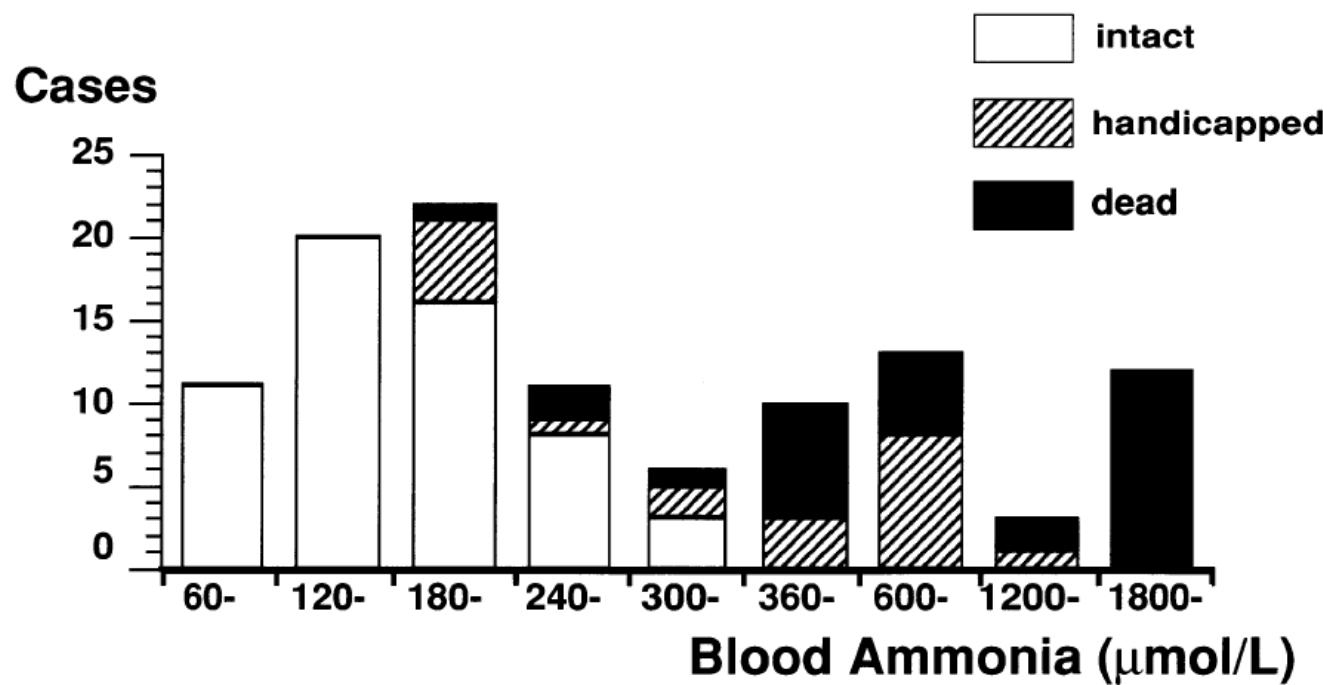
# Outcome neurologico dei difetti del ciclo dell'urea -studio giapponese-

Uchino et al. J Inherit Metab. Dis. 1998; 21 Suppl. 1: 151-159

- 216 pts with UCDs diagnosed between 1978 and 1995:
  - 92 (43%) cases of neonatal onset
  - 116 (54%) cases of late-onset
- OTC deficiency accounts for 2/3 of all cases
- Overall survival from first HA crisis was 48%.
- 5-year survival rate:
  - 22% for the neonatal-onset type
  - 41% for the late-onset type.
- 1-year survival rate:
  - 43% for the neonatal-onset type
  - 75% for the late-onset type.
- Deaths:
  - 80% of infant deaths occurred within one month of diagnosis
  - 51% of late onset deaths occurred within one month of diagnosis
- Neurodevelopment deficits:
  - 18 (90%) out of 20 long-term survivors with neonatal-onset UCD had moderate to severe neurodevelopmental deficits;
  - only in 13 of 47 (28%) survivors with the late-onset type.
- Peak blood ammonia level during the first hyperammonaemic attack was correlated with neurodevelopmental outcome.

# Outcome neurologico dei difetti del ciclo dell'urea -studio giapponese-

Uchino t et al. J Inherit Metab. Dis. 1998; 21 Suppl. 1: 151-159



**Figure 1** Relation of outcome to concentrations of blood ammonia at the first hyperammonaemic attack. Note that only patients with elevations of less than 180 μmol/L of blood ammonia (5 times normal) are neurologically intact after the first attack

ORIGINAL ARTICLE

## Survival after Treatment with Phenylacetate and Benzoate for Urea-Cycle Disorders

Gregory M. Enns, M.B., Ch.B., Susan A. Berry, M.D., Gerard T. Berry, M.D.,  
William J. Rhead, M.D., Ph.D., Saul W. Brusilow, M.D.,  
and Ada Hamosh, M.D., M.P.H.

NEJM 2007; 356: 2282-2292

### **Study design:**

Open, uncontrolled 25-year study

### **Primary end point:**

Survival after hyperammonemic episode

### **Patients:**

299 patients with UCDs (CPS, OTC, ASS and ASL deficiencies)

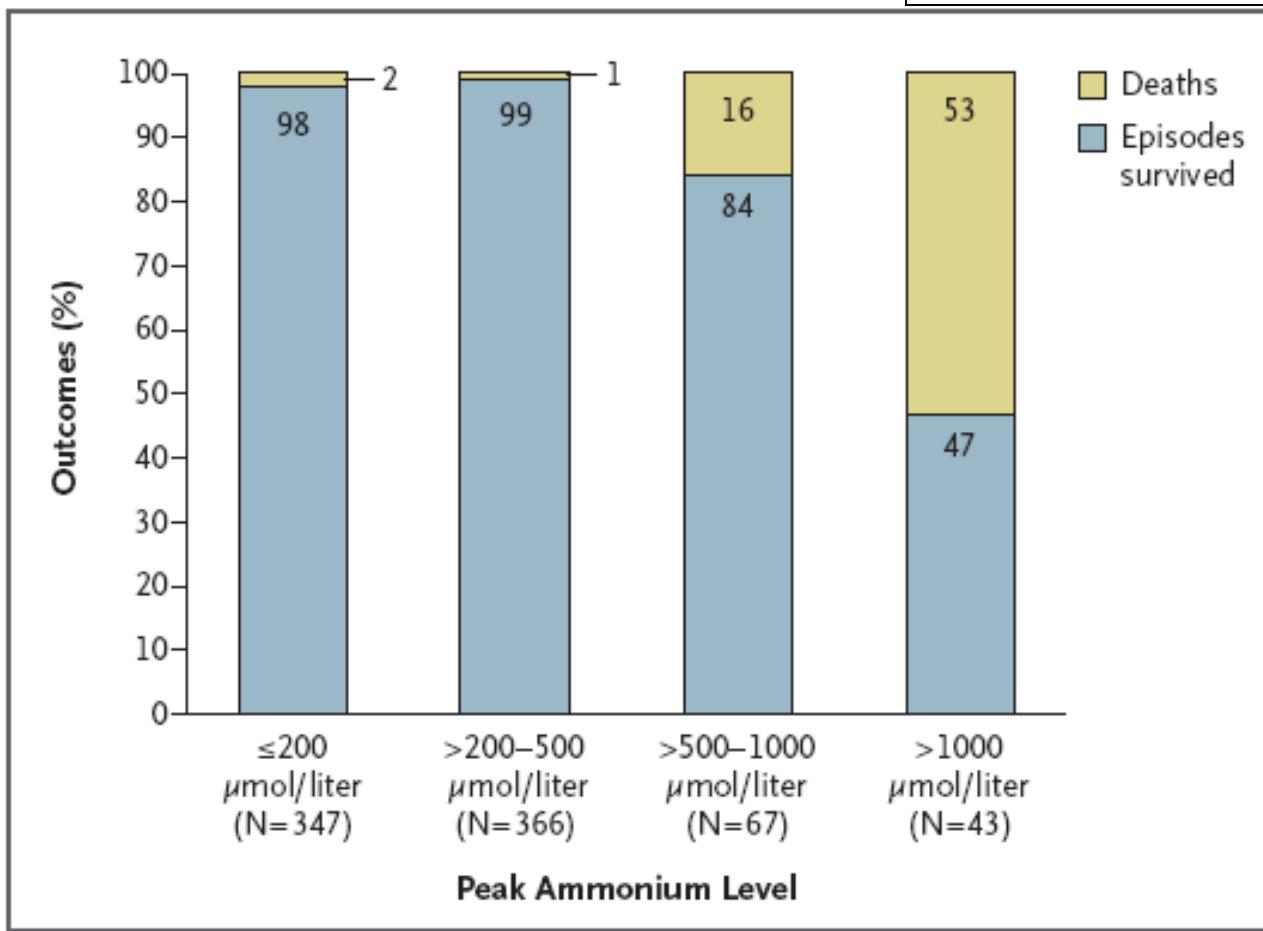
93 neonates: 94 episodes of acute hyperammonaemia

237 patients > 30 days: 1087 episodes of acute hyperammonaemia

Total :1181 episodes of acute hyperammonemic (hospitalisation)

# Correlazione sopravvivenza-ammoniemia (picco)

Enns et al. N Engl J Med 2007;356:2282-92



**Figure 2. Episodes Survived According to Peak Ammonium Levels.**

The percentage of episodes of hyperammonemia survived according to peak ammonium levels was based on the number of episodes for which data on plasma ammonium levels were available.

# Outcome neurologico

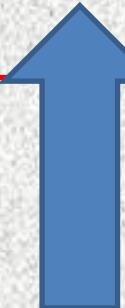
Enns et al. N Engl J Med 2007;356:2282-92

**Neurological data were not systematically recorded**

**Out of 23 survivors of neonatal hyperammonemic comas treated with NaPA and NaBZ:**

- - 10 had normal development,
- - 7 had mild mental retardation and
- - 6 had moderate to severe mental retardation

*Normal intelligence is clearly possible after hyperammonemic event and appears to depend on the duration of coma and the extent of brain damage*

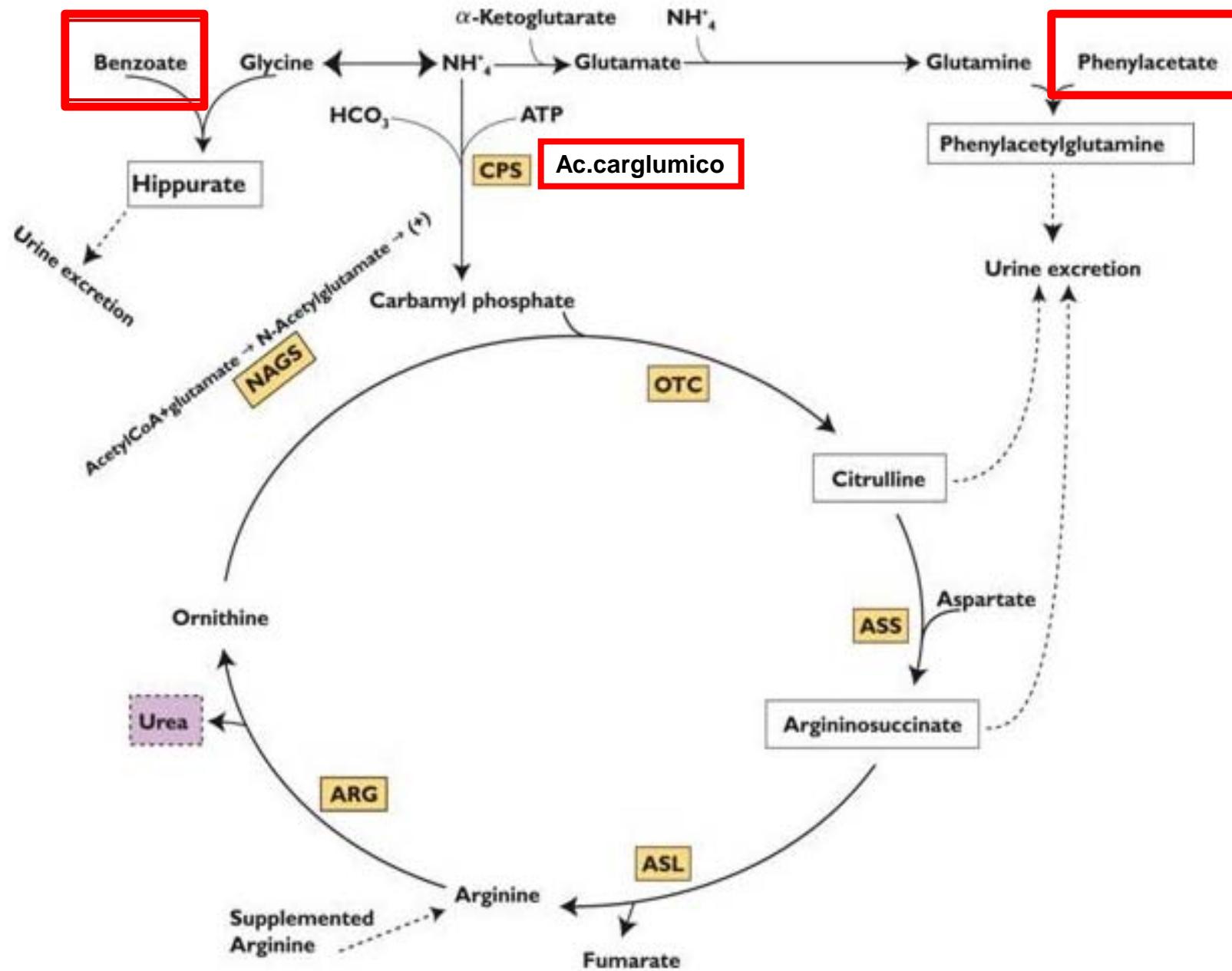


# Terapia di emergenza dell'iperammoniemia

Summar, ML. J Pediatr 2001; 138: S30-39 Burton, BK. Pediatrics, 1998; 102: e69 Walker, V. Diabetes, obesity and Metabolism 2009; 11: 823-835  
The Urea cycle disorders group. J Pediatr 2001; 138: S1-5 Batshaw, ML. et al. J Pediatr 2001; 138: S46-55

- **Stop intake proteico** e somministrazione delle calorie come glucosio e lipidi
- Rimozione (la più rapida possibile) dell'eccesso di ammonio:
  - **ARGININA (attiva NAGS)** 350mg/kg
  - **BENZOATO DI SODIO (rimuove glicina)** 250-600mg/kg
  - **FENILBUTIRRATO DI SODIO → FENILACETATO (nel fegato)**  
(Ammonaps ®) no se sosp. aciduria organica 250-500mg/kg/die
  - **BENZOATO DI SODIO+FENILACETATO DI SODIO**
  - (Ammonul ®) **GLUTAMINA → FENILACETILGLUTAMINA**
  - **AC.CARGLUMICO (N-ACETILCARBAMILGLUTAMMATO) (attiva CPS1)**
    - (Carbaglu ®) **DEFICIT DI NAGS e ACIDURIE ORGANICHE (DEF. CPS1?)**
  - **EMODIALISI (DIALISI PERITONEALE)**





# STATO DELL'ARTE

Enns et al. N Engl J Med 2007;356:2282-92

- La somministrazione di Sodio benzoato e di Fenilacetato ha migliorato in maniera significativa la sopravvivenza
  - Sopravvivenza complessiva: 84%
  - **Sopravvivenza in età neonatale: 73%**
  - Sopravvivenza nell'adulto: 98%
- Determina una **riduzione (media) del 79% dell'ammoniemia**
- Più elevata sopravvivenza nei pz. non in coma vs. pz. in coma:
  - 97% vs 81%
- **La sopravvivenza dipende dal picco di ammoniemia.**

# BIANCA

Terzogenita 38 settimane TC NGA Apgar 9/9

Anamnesi familiare: 1 maschio deceduto in terza giornata di vita per iperammoniemia. 1 maschio 5 aa. in a.b.s.

A 24 ore di vita vomito, pianto inconsolabile e distress respiratorio opistotono , stato comatoso, midriasi fissa, convulsioni tonico cloniche tachipnea e gemito

Sat. O<sub>2</sub> 100% (FIO<sub>2</sub>= 21%), FC 116 bpm P.A. 95/63

pH: 7.51 pCO<sub>2</sub> 22.2 pO<sub>2</sub> 105 HCO<sub>3</sub>: 17.5 BE: -2.3 mmol/l AG 23.8 lattato 3,3

ammoniemia=1858mcmol/L  
glutammina 2488 ac.orotico urinario nl

ECOENCEFALO: edema cerebrale diffuso  
EEG: discontinuo con parossisimi



# BIANCA

Sospensione latte

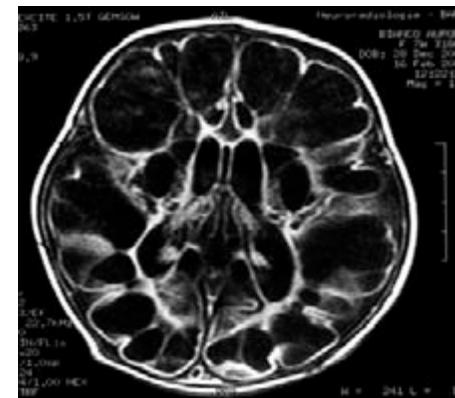
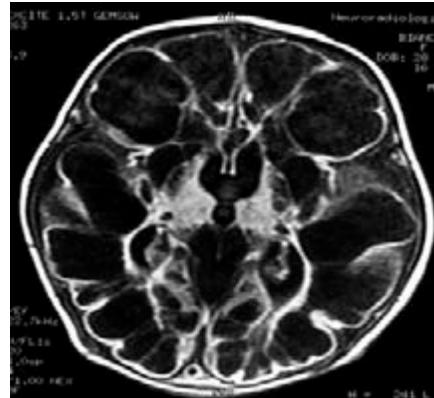
BIOARGININA ev: attacco: 250mg/kg e mantenimento: 250mg/kg/die

SODIO BENZOATO ev: 250 mg/kg/die

Isolamento chirurgico vena femorale destra per EMODIALISI

A UN MESE: Grave quadro di encefalopatia con perdita di sostanza

Deficit CPS I



# ALESSANDRO



Terzogenita 38sett. NGA da TC iterativo Apgar 7/9

Anamnesi familiare: 1maschio, 6aa, in abs

1maschio deceduto dopo 24h per sospetta cardiopatia congenita

Trasferito a 48h dalla nascita per comparsa di convulsioni e gemito

ipertono , assenza di motilità spontanea, flapping tremor, tachipnea

Sat. O<sub>2</sub> 100% (FIO<sub>2</sub>= 21%), FC 116 bpm P.A. 95/63

EAB: pH 7,51 pCO<sub>2</sub> 19 pO<sub>2</sub> 105 HCO<sub>3</sub> lattato 2,5

ammoniemia 1253 mmol/l



Ecografia encefalo: lieve edema cerebrale diffuso



# ALESSANDRO



Inizia infusione in VO glucosata 14% + Bioarginina 250mg/kg e.v. in infusione continua  
+ Sodio benzoato 250 mg/kg e.v. in bolo, successivamente 250mg/kg e.v. in infusione continua

Dopo 12 ore ammoniemia 525 µmol/l

NPT: priva di AA e proteine per 3 gg, successivamente ha introdotto proteine  
(apporto proteico pari a 1.2g/Kg/die)

NGC: Latte UCD1 + NEC + Latte materno



Citrullina 493 Arginina 465 Glutammina 769 Ornitina 269

Difetto del ciclo dell'urea tipo deficit arginin succinico liasi

A 6 anni: lieve ritardo psicomotorio

**GG. 3**

# **GIULIA**



**EG 39 sett PS, Apgar 9-10, 2900g (NGA)  
Terzogenita, con fratello (10aa) e sorella (12aa) in a.b.s.**

**Dimessa in seconda giornata di vita**

**Torna in reparto dopo 12 ore per ittero, ipotonìa assiale e tachipnea.**

**SaO<sub>2</sub> 97% in aria ambiente - FC 98 batt./min - Bilirubina 16,8mg/dl**

**EAB ph 7,47, pCO<sub>2</sub> 19, pO<sub>2</sub> 120, BE -2, lattato 5,9  
PCR lievemente positiva 5,9 (v.n. 0-3).**

**ammoniemia 593 mmol/l**



**Sospesa alimentazione orale e inizioinfusione di glucosata 8%**

**Si isola vena centrale**

**inizia trattamento con Sodio benzoato e Arginina.**

**GG. 4-6**

# **GIULIA**



Dopo 12 ore aumento dei valori di ammoniemia (1235mmol/l).



CITRULLINA 3030 mmol/l glutammina 3510 mmol/l, arginina 2013

Funzionalità renale nella norma. PT 2,5r, PTT 1,24r.

Inizia emodialisi (CVHHD), con difficoltà per problemi legati al catetere  
interrotta definitivamente dopo 6 ore di trattamento

ammoniemia=754mmol/l



Dopo 12 ore inizia UCD1 (apporto proteico 0,5g/Kg/die)  
continua terapia con Na-benzoato e arginina e viene aggiunto ac. caglumico

ammoniemia (mmol/L) :

808 (ore 1:30), 385 (ore 11:00), 649 (ore 17:00), 608 (ore 21:30)

Creatinina 1,69, Na 151.

Non tollera l'alimentazione enterale

Anemia ingravescente: 9,8g/dl → GRC

**GG. 7-10**

# **GIULIA**



con 110 ml/kg/die glucosata 10 % pari a 7,6 mg/Kg/min glucosio: IPOGLICEMIA (36%)

ACIDOSI METABOLICA GRAVE: ph 7,05, pCO<sub>2</sub> 44, BE -15,6, HCO<sub>3</sub> 12,5

EDEMA GENERALIZZATO E EDEMA CEREBRALE DIFFUSO.

EEG: tracciato gravemente discontinuo, con parossismi a onde lente

INSUFFICIENZA EPATO-RENALE E OLIGOANURIA

Creatinina 1,35-1,9, AST 636-659, ALT 269-228, Albumina 1,5-1,6  
PCR neg.



IPOTENSIONE (PA 37/14 mmHg, media 26) → Revivan + Dobutrex 5-15 γ/kg/min

ammoniemia=236-156-146 mmol/l

Citrullina 6668-6694 Glutamina 208-563, Arginina 366

G. 11

# GIULIA



Condizioni critiche:  
oliguria, macroematuria, ipertono e sangue rosso vivo dallo stomaco  
ECOENCEFALO: edema cerebrale diffuso

HFO con FiO<sub>2</sub> 100% e ANURIA

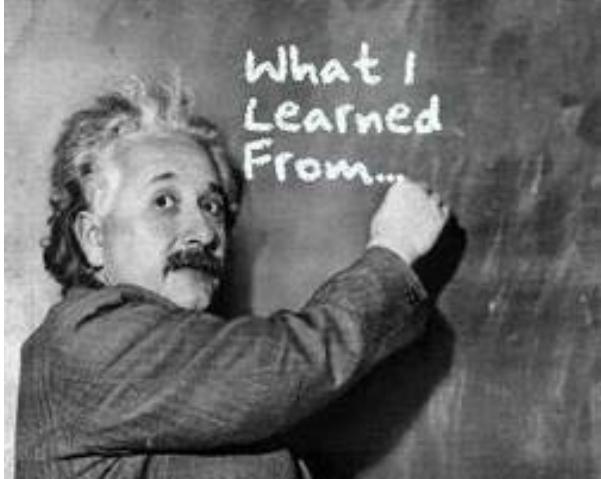
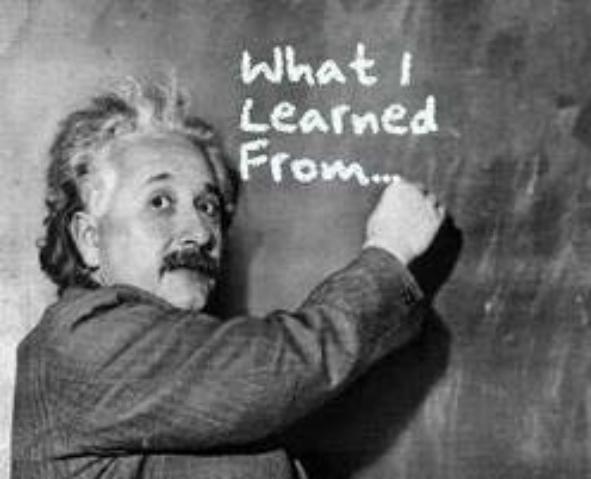
EXITUS  
no autopsia per volere genitori.



IPOTESI RELATIVE ALL'ANDAMENTO CLINICO E ALLE CAUSE EXITUS

## DANNO MULTIORGANO





# MI PORTO A CASA

## 1

**IN UN NEONATO CHE “STA MALE” O “CHE E’ STRANO”:**

- EFFETTUARE DETTAGLIATA ANAMNESI FAMILIARE
- ESEGUIRE IN PRIMA ISTANZA EAB E AMMONIEMIA

**IN UN NEONATO CON IPERAMMONIEMIA ( $>100 \text{ mmol/L}$ ):**

- SOSPENSIONE IMMEDIATA LATTE
- GLUCOSATA E.V.

**NEONATO CON IPERAMMONIEMIA CONFERMATA**

- TRASFERIMENTO URGENTE c/o POLICLINICO-GIOV XXIII
- INIZIO IMMEDIATO ARGININA E SODIO BENZOATO
- FARMACI “SPECIALI” / EMODIALISI ?

What I  
Learned  
From...

# MI PORTO A CASA

## 2

What I  
Learned  
From...



The Orphan Pharmaceutical Company

con il patrocinio di



## Diagnosi e trattamento dell'iperammoniemia neonatale

Edizione italiana del protocollo diagnostico-terapeutico del  
Gruppo di Studio Spagnolo-Portoghese per le  
Iperammoniemie neonatali

Revisione a cura di:

**Alberto Burlina, Laura Giordano**

S.C. Malattie Metaboliche Ereditarie

Dipartimento di Pediatria

Azienda Ospedaliera - Università di Padova



ISBN 978-88-86154-59-8

BIOMEDIA  
La conoscenza del sapere

JUV 2 - 0 ATA 12:22 2T

