

Iperammoniemia

Dott. **Niccolò Campagna**, Specializzando di pediatria Università di Firenze



L'**iperammoniemia** costituisce una delle più frequenti emergenze metaboliche, potenzialmente fatale per pazienti di ogni età se non correttamente trattata.

DEFINIZIONE

L'**iperammoniemia** è la condizione metabolica in cui i valori ematici di ammonio risultano al di sopra del range di riferimento, variabile per età (*vedi tabella 1*):

- Neonato: valore normale **< 110 $\mu\text{mol/L}$** , valore sospetto per malattia metabolica **> 200 $\mu\text{mol/L}$**
- Dopo l'epoca neonatale: valore normale **< 50 $\mu\text{mol/L}$** , valore sospetto per malattia metabolica **> 100 $\mu\text{mol/L}$**

In inglese si parla più spesso di ammonia (ammoniaca), cioè NH_3 , in italiano di ammonio, cioè NH_4^+ .

Nota bene: alcuni laboratori esprimono il valore ematico di ammonio in $\mu\text{g/dL}$. Il fattore di conversione è pari a 0,59 (ammonio in $\mu\text{g/dL}$ \times 0,59 = ammonio in $\mu\text{mol/L}$). Bisogna sempre fare attenzione all'unità di misura prima di parlare di iperammoniemia (o di allarmarsi per la sua entità).

Valori normali di ammonio	$\mu\text{mol/L}$	$\mu\text{g/dL}$
Neonati (prelievo arterioso da cordone ombelicale)	50–159	85–271
Lattanti e bambini	24–48	41–82
Adulti (donne)	11–48	19–82
Adulti (uomini)	15–55	26–94

Tabella 1. Livelli normali di ammonio per fascia d'età (*Häberle J., 2011*)

EZIOPATOGENESI

L'iperammoniemia è causata dallo squilibrio tra produzione e detossificazione dell'ammonio ed è pertanto espressione di uno scompenso a livello del metabolismo dei composti azotati.

- Sedi di produzione di ammonio: **muscolo** (turnover proteico) e **intestino** (metabolismo batterico)
- Forma principale di trasporto e di stoccaggio dell'ammonio: **glutamina**
- Sede principale di detossificazione dell'ammonio: **fegato**

Nel fegato esistono due sistemi di detossificazione: gli **epatociti periportal** (eliminazione > 90% tramite il ciclo dell'urea) e gli **epatociti centrolobulari** (incorporazione dell'ammonio in eccesso nella glutamina)

Nella pratica clinica, l'iperammoniemia spesso deriva da un difetto del ciclo dell'urea (*vedi tabella 2*).

Il **ciclo dell'urea** si svolge in parte nei mitocondri e in parte nel citosol degli epatociti e converte, mediante cinque tappe enzimatiche (oltre alla tappa iniziale che attiva il primo enzima), una molecola di ammoniaca in una molecola di urea, non tossica ed idrosolubile, che viene poi escreta nelle urine. I difetti del ciclo dell'urea, cioè di uno dei sei enzimi o di una delle molecole accessorie che fanno "funzionare" il ciclo dell'urea (come i trasportatori citosol-mitocondrio), causano la cosiddetta **iperammoniemia primitiva**.

Difetti del ciclo dell'urea (iperammoniemia primitiva)	
Deficit di N-acetilglutammato sintasi (NAGS)	Argininosuccinico aciduria (ASA) (deficit di argininosuccinato liasi)
Deficit di carbamilfosfato sintetasi (CPS)	Deficit di arginasi 1
Deficit di ornitina transcarbamilasi (OTC)	Sindrome HHH (iperornitinemia-iperammoniemia-omocitrullinuria)
Citrullinemia tipo 1 (deficit di argininosuccinato sintetasi)	Citrullinemia tipo 2 (deficit di citrina)

Tabella 2. Difetti del ciclo dell'urea (*Häberle J., 2011*)

L'**iperammoniemia secondaria**, invece, è causata da una serie di cause o fattori (*vedi tabella 3*) che interferiscono indirettamente sulla funzionalità del ciclo dell'urea: ad esempio, la presenza di acidi organici liberi nel plasma interferisce con la NAG sintasi, mentre i difetti della beta-ossidazione degli acidi grassi riducono la disponibilità di acetyl-CoA necessario per la sintesi di NAG; fra le cause non metaboliche, si segnalano la tossicità da valproato, l'epatopatia e lo shunt intraepatico.

Cause di iperammoniemia secondaria	
intolleranza alle proteine con lisinuria	epatopatia acuta o cronica
iperinsulinismo congenito con iperammoniemia	infezione neonatale da HSV (con insufficienza epatica)
organico-acidemie	shunt portosistemico, dotto venoso pervio
difetti della beta-ossidazione	sindrome di Reye
difetti del metabolismo del piruvato	sepsi
farmaci (acido valproico, L-asparaginasi)	disidratazione severa
iperammoniemia transitoria del neonato	overgrowth batterico

Tabella 3. Cause di iperammoniemia secondaria (*Adattata da: Häberle J., 2011*)

Take-home message: l'iperammoniemia può essere **primitiva** (deficit su base genetica di uno degli enzimi/proteine del ciclo dell'urea) o **secondaria** (varie cause, metaboliche e non metaboliche); tale distinzione ha importanti risvolti terapeutici.

CLINICA

Purtroppo, i difetti del ciclo dell'urea spesso si manifestano prima che sia disponibile il risultato dello screening neonatale, in alcuni casi addirittura già a 24 ore di vita: è importante quindi mantenere un alto livello di sospetto clinico verso queste patologie.

L'iperammoniemia determina soprattutto **sintomi neurologici**, probabilmente a causa dell'accumulo nelle cellule del SNC di glutammina (per tamponare l'eccesso di ammonio) → edema cerebrale citotossico.

Il **vomito** che ne consegue può innescare un circolo vizioso: riduzione dell'alimentazione → attivazione del catabolismo → ulteriore peggioramento dell'iperammoniemia.

Aspetti clinici peculiari per fascia d'età:

- **Neonato:** presentazione spesso aspecifica (letargia, ipotonia, ipoalimentazione, vomito), in diagnosi differenziale con le altre cause di **sofferenza neonatale acuta**, in particolare la sepsi → importante indizio a favore dell'origine metabolica del quadro clinico è la presenza di **alcalosi respiratoria** (iperpnea causata dalla tossicità da ammonio), mentre la sepsi si accompagna ad acidosi metabolica;
- **Bambino e adulto:** scompenso metabolico associato a stati catabolici, come eventi infettivi, vomito ripetuto, digiuno, uso di cortisonici o chemioterapici, periodo post-partum (tipico di donne affette da deficit di OTC, unico difetto X-linked); dal punto di vista anamnestico, indizi per la diagnosi sono costituiti da una storia di rifiuto della carne o di sintomatologia neuropsichiatrica non spiegata.

Take-home message:

- **Dosare l'ammonio in tutti i neonati con alterato stato di coscienza**, soprattutto se in alcalosi respiratoria
- Considerare l'iperammoniemia in tutti i casi di **encefalopatia non spiegata**, anche se la storia non è suggestiva di malattia metabolica

WORK-UP DIAGNOSTICO

Prima di procedere con le indagini, è fondamentale accertarsi che il campione sia stato prelevato ed analizzato in modo corretto per escludere l'**iperammoniemia spuria**. In particolare:

- Il prelievo deve essere venoso o arterioso (il prelievo capillare sovrastima il valore a causa della maggior concentrazione di ammonio nei tessuti);
 - La provetta deve contenere EDTA o eparina, deve essere conservata in ghiaccio e deve essere analizzata idealmente entro 20 minuti per evitare l'emolisi del campione;
 - Il prelievo dovrebbe essere fatto a digiuno da almeno 4-6 ore.
- Se i **valori di ammonio** sono solo **lievemente aumentati** (< 100 µmol/L dopo l'età neonatale), si può prendere in considerazione di ripetere il prelievo per escludere l'iperammoniemia spuria.
- Se il valore è **confermato**, ma non supera 100 µmol/l, è necessario proseguire con le indagini ma non è necessario un trattamento in acuto.

Quali esami di laboratorio?

- Emocromo, proteina C reattiva, glicemia, azotemia, creatinina, transaminasi, elettroliti, albumina, assetto coagulativo, EGA, lattati;
- Acilcarnitine plasmatiche e su spot di sangue intero, aminoacidogramma plasmatico;
- Acidi organici urinari, acido orotico urinario;

Molto importante la **tempistica del prelievo**: gli esami metabolici devono essere prelevati prima possibile perché sono più informativi se eseguiti **in crisi**, prima dell'inizio del trattamento.

Una volta contattato il centro di riferimento per le malattie metaboliche, può essere concordata la modalità di conservazione e di spedizione dei campioni.

Il ruolo del **neuroimaging** (ecografia transfontanellare o RM con spettroscopia) rimane controverso in un setting di emergenza-urgenza.

TAKE HOME MESSAGE:

- La prima cosa da fare di fronte ad un aumento dei valori ematici di ammonio è **accertarsi che il campione sia stato prelevato e analizzato correttamente**
- Se l'iperammoniemia è confermata, è fondamentale **prelevare i campioni di sangue e di urine prima di iniziare il trattamento**
- In caso di iperammoniemia, occorre **contattare prima possibile il centro di riferimento** per l'eventuale trasferimento del paziente

TRATTAMENTO

In caso di un'iperammoniemia sintomatica ($> 100 \mu\text{mol/L}$), qualunque sia la causa, la prima cosa da fare è **sospendere l'apporto proteico**, per os e/o endovena (infusione di albumina, nutrizione parenterale).

In attesa di trasferimento, previa conferma dell'iperammoniemia, è necessario intraprendere contemporaneamente la reidratazione endovenosa e, se disponibile, la terapia detossificante.

Reidratazione endovenosa

Ha lo scopo di prevenire il catabolismo mediante infusione di soluzione glucosata, con apporto di glucosio proporzionato all'età (*vedi tabella 4*), al peso e alle condizioni cliniche del paziente.

Età (anni)	0-1	1-3	4-6	7-12	Adolescenza	Età adulta
Apporto di glucosio (mg/kg/min)	8-10	7-8	6-7	5-6	4-5	3-4

Tabella 4. Fabbisogno di glucosio per età (*Adattata da: Blau N, 2022*)

Generalmente, la soluzione infusionale utilizzata è una soluzione glucosata al 10% (10 g glucosio in 100 mL). In caso di accesso venoso centrale, è possibile utilizzare infusioni a concentrazioni maggiori.

Pur essendo prioritario l'apporto di glucosio, è tuttavia consigliabile evitare infusioni prolungate con soluzioni ipotoniche; inoltre, è raccomandato garantire anche l'infusione di elettroliti (Na^+ e K^+) ad una concentrazione appropriata per età e/o in base al risultato degli esami.

È fondamentale **controllare glicemia e lattati** a **2 ore** dall'inizio della reidratazione:

→ in caso di **glicemia > 200 mg/dL**: non ridurre l'apporto di glucosio ma promuoverne l'anabolismo con **insulina** a partire da 0,01 UI/Kg/h (max 1 UI/Kg/h);

→ in caso di **iperlattacidemia**, si può valutare di ridurre l'apporto di glucosio.

ESEMPIO: paziente di 3 anni, 14 Kg, fabbisogno di glucosio di 7 mg/kg/min

1) **Stabilire l'apporto di glucosio in mg/kg/min**: $7 * 14 = 98$ mg/min (circa 100 mg/min)

→ in 1 ora pari a 6000 mg, cioè 6 g/h

2) **Convertirlo in mL/h sapendo che la concentrazione di glucosio nella soluzione è 10%**:

10 g: 100 mL = 6 g: x mL → $x = 6 * 100/10 = 60$ mL

→ per somministrare 6 g di glucosio (corrispondenti a 60 mL) in 1 h, la velocità è 60 mL/h.

DETOSSIFICAZIONE

Ha lo scopo di ridurre i livelli di ammonio mediante infusione di **sodio benzoato** e **cloridrato di arginina**. Questi farmaci non sono generalmente presenti in ospedali di I e di II livello. In tal caso, una volta prelevati gli esami e avviata l'infusione di glucosio, è necessario trasferire il paziente al centro di III livello.

Il trattamento comprende due fasi successive: la **fase d'attacco** (prime 2 ore) e la **fase di mantenimento** (successive 24 ore).

FASE D'ATTACCO (PRIME 2 ORE)

Unire i due farmaci al dosaggio corretto (*vedi tabella 5*) e diluirli con soluzione glucosata al 5% → infondere la sacca risultante in due ore.

Al termine dell'infusione (comprensivo del lavaggio del deflussore alla stessa velocità), quindi a due ore dall'inizio della detossificazione, si esegue il **controllo dell'ammoniemia** e si prosegue con la fase di mantenimento (*vedi sotto*).

Sodio benzoato (al 10%)	< 20 kg → 250 mg/kg	>20 kg → 5,5 g/m ²
Cloridrato di arginina (al 30%) *	250 mg/kg	
*Il cloridrato di arginina esiste anche in formulazione al 10%		

Tabella 5. Dosaggi dei farmaci per la detossificazione (*Häberle J, 2019*)

ESEMPIO: paziente di 3 anni, 14 Kg, Il dosaggio per entrambi i farmaci è 250 mg/kg.

1) Calcolare il dosaggio dei due farmaci in mg, poi convertirlo in mL:

a. Sodio benzoato: $250 * 14 = 3500$ mg = 3,5 g

10 g in 100 mL = 3,5 g in x mL → $x = 3,5 * 100/10 = 35$ mL di sodio benzoato al 10%

b. Cloridrato di arginina: $250 * 14 = 3500$ mg = 3,5 g

30 g in 100 mL = 3,5 g in x mL → $x = 3,5 * 100/30 = 11,7$ mL di cloridrato di arginina al 30%

Totale (solo farmaci):

3,5 g + 3,5 g = 7 g

35 mL + 11,7 mL = 46,7 mL

2) Diluire il volume risultante con soluzione glucosata al 5% fino ad ottenere una soluzione con concentrazione totale di soluti (compreso il glucosio) inferiore al 10%:

7 g in 46,7 mL → concentrazione troppo elevata.

In questo caso, aggiungendo 50 mL di SG5% (pari a 2,5 g di glucosio) otteniamo:

7 g (farmaci) + 2,5 g (glucosio) = 9,5 g di soluti

46,7 mL (farmaci) + 50 mL (glucosata) = 96,7 mL di soluzione

9,5 g in 96,7 mL → concentrazione < 10%

In alcuni specifici difetti (es. organico-acidurie), è utile il **carbamilglutammato** alla dose di 100 mg/kg (fino a 150 mg/Kg nel neonato) per os o mediante sondino nasogastrico. Nel sospetto di organico aciduria, inoltre, è utile effettuare un bolo da 100 mg/kg di **carnitina**, che tuttavia è controindicata nei difetti della beta-ossidazione per rischio di aritmie. Pertanto, è necessario richiedere **dosaggio urgente** (se possibile in giornata), delle **acilcarnitine** plasmatiche o su spot di sangue intero, così da escludere rapidamente i difetti della beta-ossidazione ed eventualmente disporre di un ulteriore indirizzo diagnostico.

È necessario allertare la rianimazione per la **rimozione extracorporea dell'ammonio** (emodialisi, emofiltrazione continua) immediatamente in caso di **ammoniemia all'esordio > 500 µmol/L** oppure, per livelli di **ammonio > 250 µmol/L, dopo 3-6 ore dall'inizio della detossificazione** se non si assiste a rapida discesa dei livelli di ammoniemia.

FASE DI MANTENIMENTO (SUCCESSIVE 24 ORE)

Si prepara una **seconda sacca di sodio benzoato e cloridrato di arginina identica alla prima**, cioè allo stesso dosaggio della fase di attacco, da infondere in 24 ore. **Dosaggio massimo: 12 g/die** per entrambi i farmaci. Contemporaneamente, si prosegue la somministrazione degli altri farmaci (carbamilglutammato e/o carnitina) e si aggiungono idrossicobalamina e/o biotina secondo indicazione dello specialista di malattie metaboliche.

Talvolta è necessaria terapia farmacologica di supporto (diuretica, antiemetica), da valutare caso per caso in termini di rapporto rischi/benefici.

Nel frattempo, è necessario **proseguire con l'infusione di glucosio**. Se possibile, e comunque dopo aver escluso difetti di beta-ossidazione, occorre sostituire la soluzione di glucosio con una nutrizione parenterale a bassa osmolarità (soluzione glucolipidica, apporto di lipidi 1-2 g/kg/die), per soddisfare il fabbisogno calorico.

La **reintroduzione delle proteine** (a partire da 0,5 g/kg/die) per prevenire il catabolismo proteico deve avvenire il più precocemente possibile, comunque **entro 48 ore**.

La nutrizione enterale deve essere intrapresa non appena le condizioni del paziente lo consentano, inizialmente con formule protein-free.

Anche se la terapia infusionale descritta sopra può essere avviata in qualsiasi setting ospedaliero, in caso di iperammoniemia è sempre necessario trasferire al più presto il paziente presso un **centro di III livello**.

TAKE HOME MESSAGE:

- In caso di iperammoniemia confermata, **la priorità è interrompere l'apporto proteico e avviare l'infusione endovenosa di glucosio**
- La **terapia detossificante endovenosa** prevede l'utilizzo di **sodio benzoato** e **cloridrato di arginina** (farmaci non disponibili in tutti gli ospedali)
- È necessario riferire sempre il paziente a un **centro di III livello**, al fine di poter procedere alla detossificazione extracorporea in caso di necessità

BIBLIOGRAFIA

- Häberle J, et al. *Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision*. J Inherit Metab Dis. 2019 Nov;42(6):1192-1230.
- Häberle J. *Clinical practice: the management of hyperammonemia*. Eur J Pediatr. 2011 Jan;170(1):21-34.
- Blau N, et al. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. 2nd ed. Springer; 2022.
- Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum Metabolicum: Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism*. 5th ed. Thieme; 2021.
- Lee B. *Urea cycle disorders: Clinical features and diagnosis*. UpToDate, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/urea-cycle-disorders-clinical-features-and-diagnosis>
- Lee B. *Urea cycle disorders: Management*. UpToDate, 2023. <https://www.uptodate.com/contents/urea-cycle-disorders-management>

Revisionata da Dott.ssa **Elena Procopio**, Pediatra e Specialista in Malattie Metaboliche AOU Meyer - **maggio 2023**

QUESTA NEWSLETTER NON INTENDE SOSTITUIRE UN PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO, MA SEMPLICEMENTE ESSERE FONTE DI AGGIORNAMENTO E RIFLESSIONE SULL'ARGOMENTO

Vai all'archivio
newsletter
SIMYoung

