

# 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



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

# Diagnosi e trattamento dell'iperammonemia neonatale

Revisione a cura di:

***Alberto Burlina, Laura Giordano***

S.C. Malattie Metaboliche Ereditarie

Dipartimento di Pediatria

Azienda Ospedaliera - Università di Padova

con il patrocinio di



## EDITORE

Biomedica s.r.l., Via L. Temolo 4, 20126 Milano

Tel. 02/45498282 - Fax 02/45498199

e-mail: [editoria@biomedica.net](mailto:editoria@biomedica.net)

Sito Internet: <http://www.biomedica.net>

Stampa: Grafica Briantea, Usmate (MI)

Edizione 2010

Vietata la riproduzione integrale o parziale anche in fotocopie  
Copyright Biomedica, Orphan Europe (Italy)



 **BIOMEDIA**  
La condivisione del sapere

## Presentazione Edizione Italiana

---

Ho aderito volentieri all'invito della Orphan Europe Italia di tradurre le linee guida per la diagnosi ed il trattamento dell'iperammoniemia redatte dal Gruppo di Studio Spagnolo-Portoghese e coordinate dall'amico Pablo Sanjurjo Crespo.

Direi che questa guida può riuscire molto utile sia al Neonatologo sia al Pediatra per un primo, pronto orientamento diagnostico e terapeutico, ricorrendo poi a manuali piu' completi per una finale consultazione.

Si ringrazia l'Orphan Europe Italia che si è ancora una volta dimostrata molto sensibile alle problematiche inerenti la patologia metabolica.

**Alberto Burlina**

*S.C. Malattie Metaboliche Ereditarie*

*Dipartimento di Pediatria*

*Azienda Ospedaliera - Università di Padova*

*[burlina@pediatria.unipd.it](mailto:burlina@pediatria.unipd.it)*

---

**Nota:** Le indicazioni per i farmaci ed i dosaggi raccomandati sono conformi all'uso corrente attualmente. I riferimenti a prodotti specifici sono unicamente a scopo indicativo; non si intende escludere la scelta di altri prodotti analoghi da parte del medico. Molti farmaci orali possono essere somministrati con maggiore flessibilità rispetto agli intervalli di tempo indicati. La sensibilità individuale e le allergie vanno prese in considerazione nella scelta dei farmaci. Le dosi per adulti forniscono la misura della dose massima comunemente usata.

Si è fatto di tutto per assicurare esattezza e proprietà dei dosaggi. Tuttavia a seguito di nuovi studi ed esperienze può darsi che vengano modificate le attuali tabelle dei dosaggi e si raccomanda di consultare sempre il foglietto illustrativo di ciascun medicamento prima della somministrazione. Si ha spesso un'esperienza limitata nell'individuazione dei dosaggi dei medicinali per i neonati ed i bambini. Inoltre possono essere introdotte nuovi farmaci e le istruzioni per l'uso possono cambiare.

## Presentazione

---

E' stato per me sia un onore che una grande responsabilità l'aver coordinato il documento che vi presentiamo: Protocollo Spagnolo-Portoghese per la diagnosi ed il trattamento dell'iperammoniemia in età pediatrica.

Il lavoro è il frutto delle conoscenze, dell'esperienza e del lavoro di un nutrito gruppo di specialisti sia spagnoli che portoghesi dedicati soprattutto a queste patologie. La stesura ha richiesto diversi incontri, che sono iniziati nel 2005 a Lisbona.

Il raggiungimento di un protocollo congiunto è stato possibile grazie allo sforzo comune di tutti i partecipanti ed alla volontà di ottenere un consenso generale ed aggiornato di pratiche cliniche non sempre coincidenti.

Questa guida non deve essere paragonata con quelle esistenti (americane o europee) per il trattamento dei difetti del ciclo dell'urea, dal momento che l'iperammoniemia è un sintomo che è presente in molte patologie metaboliche.

Tutti gli specialisti che beneficeranno di questo strumento di lavoro, tutti i loro pazienti ed i relativi parenti dovrebbero essere grati ad Orphan Europe per aver reso possibile questo protocollo.

**P. Sanjurjo Crespo**

*Coordinator Unidad de Metabolismo  
Hospital de Cruces, Bilbao - España*

## Prefazione

---

Pur rientrando a pieno titolo nelle ipotesi diagnostiche di ogni neonato che presenti segni di patologia, gli errori congeniti del metabolismo sono quasi sempre dimenticati sull'altare delle patologie più frequenti, quali la sindrome post – asfittica per le forme ad esordio precoce, le infezioni o le cardiopatie nelle forme più tardive. Questa dimenticanza deriva dalla presunta rarità, dalle difficoltà diagnostiche e da un non sconfitto senso di impotenza davanti a problematiche di questo tipo.

Pregiudizi certamente da superare perché le malattie metaboliche non sono nel loro insieme assolutamente rare e la probabilità di intercettarle è sufficientemente alta, la loro prognosi dipende dalla diagnosi precoce e la terapia d'urgenza è sostanzialmente semplice ed efficace.

Queste considerazioni si applicano in particolare alle iperammoniemie, di fronte alle quali bisogna rapidamente districarsi tra forme primitive e secondarie e consequenzialmente affrontarle.

Il protocollo ispano – portoghese sull'argomento risulta nella sua semplicità estremamente utile per cui siamo grati al Prof. Burlina che si è preso l'impegno di tradurlo ed alla Orphan Europe che si assume l'onere della diffusione.

**Paolo Giliberti**

*Presidente della Società Italiana di Neonatologia  
Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale  
AORNAS Monaldi, Napoli*

## Indice

---

<b>Presentazione Edizione Italiana</b>	I
<b>Presentazione</b>	II
<b>Prefazione</b>	III
<b>PARTE I</b>	
<b>IPERAMMONIEMIA</b>	
Definizione di iperammoniemia	1
Quadri clinici	1
La diagnosi	5
Trattamento d'urgenza dell'iperammoniemia	5
<b>PARTE II</b>	
<b>TRATTAMENTO DELLA FASE ACUTA NEI PAZIENTI CON DIAGNOSI CERTA DI IPERAMMONIEMIA</b>	
Approccio diagnostico basato sui risultati delle analisi urgenti	21
Fattori di prognosi neurologica negativa	25
<b>PARTE III</b>	
<b>TRATTAMENTO DELLA FASE CRONICA</b>	
Trattamento nutrizionale	27
Trattamento farmacologico	31
<b>APPENDICE</b>	
Trattamento nutrizionale	33
Trattamento farmacologico	35
<b>Bibliografia</b>	39

## PARTE I: IPERAMMONIEMIA

---

### 1. Definizione di Iperammoniemia

**LIVELLI PLASMATICI DI AMMONIO ( $\text{NH}_4$ ) superiori a  $50 \mu\text{mol/l}$  ( $> 90 \mu\text{g/dL}$ ).**

**PERIODO NEONATALE: normale  $< 110 \mu\text{mol/l}$  ( $< 190 \mu\text{g/dL}$ ).**

*Peso molecolare dell'ammonio in g:*

$1 \text{ mol} = (14 \text{ g N}_2 + 4 \text{ g H}) = 18 \text{ g}$

$1 \mu\text{mol NH}_4 = 18 \mu\text{g NH}_4$

$50 \mu\text{mol NH}_4 = 900 \mu\text{g NH}_4$ .

$50 \mu\text{mol di NH}_4/\text{L} = 900\mu\text{g/L} = 90 \mu\text{g di NH}_4/\text{dL}$

**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 estremamente URGENTE, che tutti i laboratori devono poter eseguire in regime di urgenza/emergenza.

### 2. Quadri clinici

In presenza di un quadro di encefalopatia, occorre dosare i livelli plasmatici dell'ammonio soprattutto PRIMA di ESEGUIRE una PUNTURA LOMBARE!!

L'iperammoniemia può presentarsi in forma acuta o in forma sub-acuta, cronica e/o recidivante.

### a) NEONATO

si presenta generalmente in forma acuta in un neonato sano che dopo poche ore/giorni inizia a manifestare suzione debole, ipotonia, letargia progressiva e/o convulsioni (in diagnosi differenziale con la sepsi neonatale).

### b) LATTANTE

- **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.

### c) ETÀ SUCCESSIVE, ADOLESCENTI E ADULTI:

- **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.

### d) Correlazione iperammoniemia/sintomi clinici/trattamento

La Figura 1 riassume in modo orientativo le linee guida di questo protocollo in epoca neonatale. Nella Tabella 1 si valuta il valore di ammonio in rapporto a sintomi clinici e possibilità di intervento. Riteniamo che esse possano aiutare a capire immediatamente come gestire un paziente con sintomi indicativi della presenza di iperammoniemia e ad identificare la gravità della condizione in base ai sintomi.

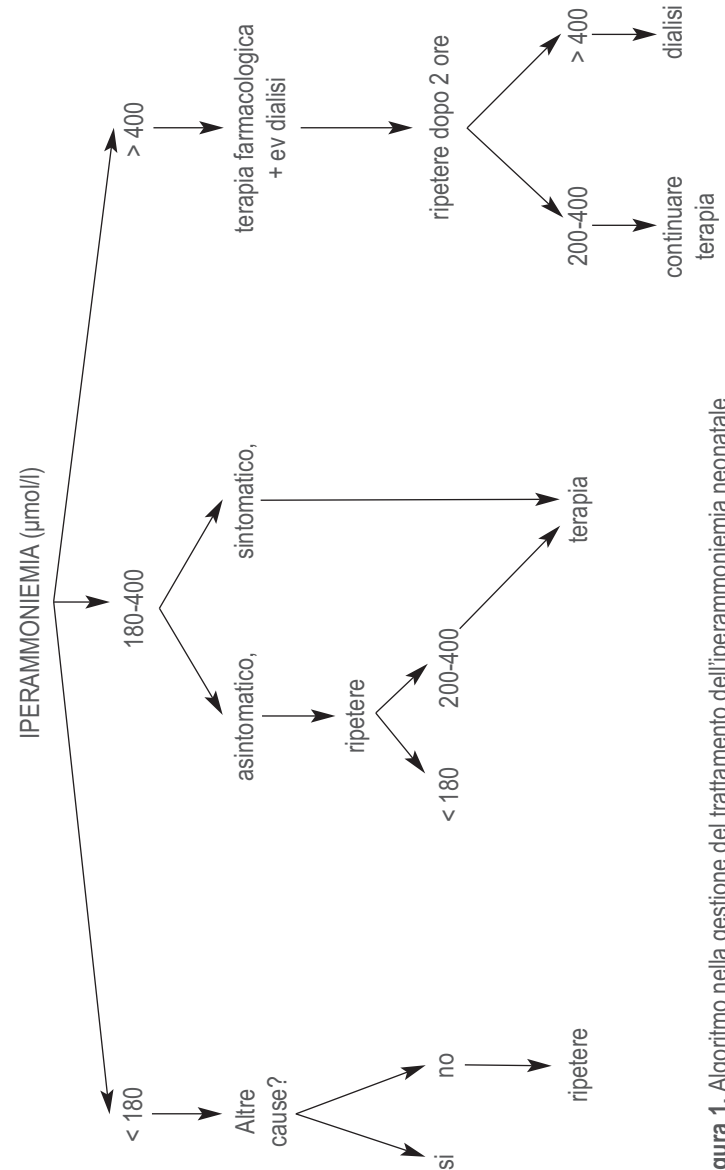


Figura 1. Algoritmo nella gestione del trattamento dell'iperammoniemia neonatale

Tabella 1. Quadri clinici vs livelli di ammoniemia e trattamento

Grado	Livelli di NH <sub>4</sub> (μmol/l)	Sintomi clinici	Trattamento
Nei neonati I - Lieve	Normale < 110 da 110 a 180	Rifiuto del cibo, ipotonia, gemiti, sonnolenza e letargia progressiva	1° Prelevare campioni biologici!! (plasma e 1 <sup>a</sup> urina) in tutti i pazienti. Ricovero immediato in un ospedale dotato di Terapia Intensiva e dialisi extra-corporea
> 30 giorni di vita I - Lieve	Normale < 50 da 90 a 150	Sonnolenza, irritabilità, vomito, rifiuto del cibo, atassia di grado medio	Ricovero immediato in un ospedale dotato di Terapia Intensiva e dialisi extra-corporea Dieta (aproteica) + L arginina + liquidi per via e.v. Iniziare N-carbamil glutammato se il livello non scende dopo 2 ore di L-arginina e liquidi
II - Moderato Neonati e > 30 giorni di vita	180 - 350 150 - 350	Letargia, ipotonia, pupille poco reattive, nessuna midriasi. Con il progredire della condizione, coma con risposta al dolore, pupille medie, ipotonia	Dieta + liquidi per via e.v. + L-arginina + N-carbamil glutammato + Fenilbutirato +/- Benzoato. in caso di mancata risposta dialisi extra-corporea
III - Grave a qualsiasi età	> 350	Coma senza risposta al dolore, ipotonia, letargia, midriasi, movimenti da decortizzazione (nei bambini > 12 mesi), arresto cardio-respiratorio	Dialisi extra-corporea e terapia farmacologica
IV - Gravissimo, con sequele neurologiche certe in caso di sopravvivenza	A qualsiasi età > 700	Coma severo. Emorragia retinica. Pause da apnea. Midriasi. Rischio elevato di erniazione dopo i 12 mesi	Dialisi extra-corporea e terapia farmacologica Informare i genitori delle possibili sequele gravi neurologiche irreversibili

La classificazione dei livelli di gravità è materia di discussione e queste linee guida si basano su dati di letteratura e sull'esperienza dei partecipanti. Riteniamo che livelli fino a 180 μmol/L (nel neonato) e 150 μmol/L (dopo il periodo neonatale), anche se giudicati di grado lieve, vanno associati ad un aumento dei livelli di glutammina (> 800 μmol/L) perché entrambi sono in grado di provocare danno neuronale e pertanto si devono attuare tutte le opzioni terapeutiche disponibili.

Livelli di ammoniemia > 350 μmol/L possono provocare un grave edema cerebrale, con rischio elevato di erniazione ed exitus; un ritardo diagnostico e conseguentemente del trattamento può provocare la morte cerebrale nel paziente e/o sequele neurologiche irreversibili. È necessario agire nel modo più rapido ed efficace possibile.

### 3. Valutazione dell'eziologia ed esami necessari per la diagnosi

L'iperammoniemia è una condizione tossica di **urgenza vitale** con eziologia molto varia (Tabella 2). È **FONDAMENTALE prima di iniziare il trattamento eseguire prelievi di sangue e urine che permettano una corretta diagnosi differenziale** (Tabelle 3a, 3b e 3c). La Tabella 3b illustra l'iter diagnostico in un paziente affetto da iperammoniemia di eziologia sconosciuta, prima di conoscere i risultati di laboratorio (Tabella 3c).

### 4. Trattamento d'urgenza in un paziente con iperammoniemia ad eziologia sconosciuta

#### a. Approccio generale

Può essere riassunto in:

- ridurre i livelli di ammonio il più rapidamente possibile, fino a raggiungere valori normali < 50 μmol/L;



**Tabella 2. Cause di iperammoniemia****A) SENZA IPOGLICEMIA**

A 1: Deficit del ciclo dell'urea.

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

A 2: INIBITORI DELLA N-acetilglutamato 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 Carbossilasi (MCD) e biotinidasi
  - 4 - Malattia delle urine a sciroppo d'acero (MSUD)

A 3: Atrofia girata della coroide 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 carbossilasi sintasi (PICS)

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

**Tabella 2. Cause di iperammoniemia**

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

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

B 2 – Difetti della  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena media
  - a - Acil CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena media (MCAD)
- 2-3: Difetti della  $\beta$ -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)

### Tabella 3a. Quali esami devono essere effettuati in un paziente con sospetta iperammonemia

**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'iperammonemia. Valutare pH e corpi chetonici. Congelare il campione e inviarlo a un laboratorio per dosare **amminoacidi, 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, acilcarnitine, 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

Nota: I risultati dei **campioni biologici per gli esami diagnostici\*** richiedono un tempo variabile tra le 2-12 ore max.

**Tabella 3b. IPERAMMONIEMIA.** Diagnosi differenziale: N = normale, E = elevato,  $\mu\text{mol/L}$  = micromoli/L, mM = millimolare (milimoli/L), mcgr/dL = microgrammi/decilitro. Analisi urgenti (risultati entro 2 ore): consentono di ipotizzare la possibile eziologia. La diagnosi definitiva si ottiene con i risultati dell'amminoacidogramma (plasma/urina), degli acidi organici (urina), della carnitina totale e libera (plasma), delle acilcarnitine (plasma) e della insulinemia

	Acidosi metabolica (pH nel sangue)	Ammonio (N < 50 $\mu\text{mol/L}$ < 90 $\mu\text{g/dL}$ )	Lattato (N < 2,5 mM, < 20 mg/dL)	GOT - GPT (N < 40 UI/L)	CPK (N < 190 UI/L)	Acido urico (N < 7 mg/dL)	3-OH butirato (> 0,5 mM (chetosi))
<b>In presenza di ipoglicemia (&lt; 45 mg/dL)</b>							
Disturbi della chetogenesi	< 6,9	N o E	N o E	E	E	N	< 0,3 mM (basso)
Ossidazione mitocondriale degli acidi grassi	< 7,0	N o E	E	E	E	N o E	Basso
Glutaricoaciduria di tipo II. (MADD)	< 7,0	E	E	E	E	E	Basso
Iperinsulinismo + iperammonemia	7,3-7,4	< 250 $\mu\text{mol/L}$	N	N	N	N	Sempre < 0,3
<b>In assenza di ipoglicemia</b>							
Disturbi del ciclo dell'urea e/o somministrazione di acido valproico.	N o < 7,4	E	N o E	E	N	N	In base al digiuno

**Tabella 3b. IPERAMMONIEMIA.** Diagnosi differenziale: N = normale. E = elevato,  $\mu\text{mol/L}$  = micromol/L, mM = millimolare (milimol/L), mcgr/dL = microgrammi/decilitro. Analisi urgenti (risultati entro 2 ore): consentono di ipotizzare la possibile eziologia. La diagnosi definitiva si ottiene con i risultati dell'amminoacidoogramma (plasma/urina), degli acidi organici (urina), della carnitina totale e libera (plasma), delle acilcarnitine (plasma) e della insulinemia

	Acidosi metabolica (pH nel sangue)	Ammonio ( $\text{N} < 50 \mu\text{mol/L}$ < $90 \mu\text{g/dL}$ )	Lattato ( $\text{N} < 2,5 \text{ mM}$ , < $20 \text{ mg/dL}$ )	GOT - GPT ( $\text{N} < 40 \text{ UI/L}$ )	CPK ( $\text{N} < 190 \text{ UI/L}$ )	Acido urico ( $\text{N} < 7 \text{ mg/dL}$ )	3-OH butirato (> $0,5 \text{ mM}$ (chetosi))
Malattia delle urine a sciroppo d'acero	7,1 - 7,2	N o lieve (< $150 \mu\text{mol/L}$ )	N o E	N	N	N	> $0,5 \text{ mM}$
Aciduria isovalerica e 3 metilcrotonica	< 7,0	200 - > 700 $\mu\text{mol/L}$	E	N o E	N	N o E	E (> $1 \text{ mM}$ )
Acidemia propionica e metilmalonica	< 6,9	E > 700 $\mu\text{mol/L}$	E	N o E	Può essere E	N o E	E
Deficit multiplo della carbossilasi (MCD)	< 6,9	90 - 700 $\mu\text{mol/L}$	E	N o E	N	N o nel limite elevato	E
Atrofia girata (AG) della corioide	7,3 - 7,4	E	N	N o E	N	N	In base al digiuno
Iperammoniemia - Iperornitinemia-Orotocitrullinuria (HHH)	7,2-7,4 pH urina > 7	200-350 $\mu\text{mol/L}$	N	N	N	N	In base al digiuno
Defetti del trasporto degli amminoacidi dibasici (intolleranza alle proteine con lisinuria)	7,2-7,4 pH urina > 7	120-250 $\mu\text{mol/L}$	N	N	N	N	In base al digiuno

**Tabella 3c. IPERAMMONIEMIA.** Diagnosi differenziale eziologica 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 $\mu\text{U/mL}$ glicemia $\text{mg/dL}$
Aciduria 3-OH-3metil glutarica	-	-	3OH3 metil	Elevata	Bassa	Isovalericarnitina	-
Disordini della beta-ossidazione degli acidi grassi							
CPT 1	Livelli elevati: glutammia, alanina		Normali Patologici	Molto elevata Bassa	Normale Bassa		
CPT 2			Patologici	Bassa	Bassa	Specifiche per ciascuna	
Traslocasi			Dicarbossilici > 14C	N / bassa	Bassa	patologia	
LCAD			3OH dicarbossilici > 14C	"	"		
LCHAD			Dicarbossilici di < 12C	"	"		
MCAD							
Deficit multiplo dell'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi (MADD) (GLUT II)			Glutarico, isovalerico e dicarbossilici con numero differente di atomi di C	BASSA	BASSA	Isovalenti +, glutarici + > 14C, + < 12C, 8C...	
Iperinsulinismo + iperammoniemia	AA ramificati bassi		Normali	Normale	Normale	Normali	Ins / glu > 0,34
Disturbi del ciclo dell'urea	In tutti glutammia elevata e arginina bassa						
Deficit di NAGS			Orotico (-)				
Deficit di COPS	Citrullina bassa		Orotico (-)				
Deficit di OTC			Orotico (+++)				
Citrullinemia			Orotico ++				
Arginosuccinicoaciduria							
Deficit di arginasi	Arginina elevata	Citrullina elevata Arginosuccinico					

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

Malattia	Amminoacidi (S) marker	Amminoacidi (U) marker	Acidi organici diagnostici (U)	Carmitina totale (S)	Carmitina libera (S)	Acilcarnitina (S)	Insulina $\mu\text{U/mL}$ glicemia mg/dL
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, Glutamina 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, glutammina e alanina: elevate		Lattico, propionico e 3metilcrotonico	Molto bassa	Molto bassa	Acetil, propionil e 3 metilcrotonil carnitina	
Atrofia girata (AG) della coroid	Ornitina molto elevata						
HHH	Ornitina molto elevata	Omocitrullina					
Defetti del trasporto degli amminoacidi d'ibasi (intolleranza alle proteine con listinuria)	Riduzione di cistina, ornitina, lisina e arginina	Ornitina, lisina, cistina, arginina elevate					

- 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  $\beta$ -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.

### b. Trattamento "nutrizionale" urgente

1) Sospendere l'apporto esogeno di proteine e, se necessario, lasciare il paziente a digiuno completo. Valutare in base allo stato clinico il posizionamento di un sondino nasogastrico o di un sondino naso-duodenale transpilorico.

2) Iniziare il trattamento (in attesa dei risultati urgenti) con fluidi per: **BLOCCARE IL CATABOLISMO ENDOGENO E LA PRODUZIONE DI AMMONIO**

- Glucosata a 10 - 15 mg/kg/min (glucosata al 10% a 6 - 9 mL/kg/h mediante posizionamento di catetere centrale). Valutare eventuali somministrazioni di elettroliti, controllo stretto della glicemia capillare, pH e ioni plasmatici ad intervalli in base ad età e peso.
- Somministrare insulina (0,05 - 0,2 U/kg/h) se livelli persistenti di glicemia > 140 mg/dL.

### c. Trattamento farmacologico urgente

In relazione ai livelli di ammonio, iniziare il trattamento (vedere le Tabelle 1, 4a e 4b) con: N-Carbamil Glutammato (NCG), L-arginina, fenilbutirrato e sodio benzoato (Tabella 4 a) e i co-fattori illustrati nella Tabella 4b.

La terapia illustrata è inizialmente comune per l'iperammoniemia in attesa di diagnosi.

**Tabella 4a.** Farmaci per l'iperammoniemia di qualsiasi eziologia: dosaggi e modalità di somministrazione

**1. L-Arginina:** attiva la N acetil glutammato sintetasi (NAGS),  
 Dosaggi: Iperammoniemia a eziologia sconosciuta e altre: 500 -700 mg/kg/die.  
 Deficit di OTC e CPS: 150 - 200 mg/kg/die.

**Somministrazione per via orale:**

- L-arginina Polvere cristallizzata
- Bioarginina® fiale (1.66 g di arginina/fiala)

**Somministrazione per via endovenosa:** - Bioarginina® (20 g di arginina cloridrato/500 ml, soluzione al 4%)

**2. Sodio benzoato:** Uso compassionevole. Può essere epatotossico e nefrotossico. Non somministrare nei disturbi della beta-ossidazione degli acidi grassi. Dosaggi per via orale: 250 - 500 mg/kg/die (aggiungere alla L-Arginina per via orale se necessario, da somministrare in 24 ore).

**Somministrazione per via orale:** in polvere per via orale

- Polvere cristallina di sodio benzoato dei laboratori SIGMA, prodotto chimico.

**3. Fenilbutirrato:** Il fenilbutirrato è ossidato nel fegato per formare fenilacetato.

Dosaggi: < di 20 kg: 250 - 500 mg/kg/die, nella iperammoniemia grave somministrare 500 mg/kg/die.  
 > di 20 kg: 13 g/m<sup>2</sup>/die. Dosaggio massimo 20 g/die per qualsiasi peso o età.

**Somministrazione per via orale:** polvere AMMONAPS® (SWEDISH ORPHAN), dosaggio massimo 20 g/die

**4. N-carbamil glutammato (NCG):** Il NCG attiva la CPS. Indicato nell'iperammoniemia in attesa di diagnosi. Non rispondono alcuni difetti di CPS, OTC, ASS, ASL

Dosaggi: 1<sup>a</sup> dose 100 mg/kg, proseguire con 100-200 mg/kg/die suddivisi in 4 dosi (1 dose ogni 6 ore).

**PER VIA ORALE:** Compresse dispersibili da 200 mg, CARBAGLU® (ORPHAN EUROPE). SNG.

Diluire con soluzione glucosata al 10%.

**Tabella 4a.** Farmaci per l'iperammoniemia di qualsiasi eziologia: dosaggi e modalità di somministrazione

**5. Fenilacetato:** Trasforma la glutamina in fenilacetilglutamina. La forma commerciale è Fenilacetato + Benzoato (AMMONUL)\*. \*Uso compassionevole.

**Somministrazione per via endovenosa:**

- AMMONUL\* (SWEDISH ORPHAN), fiale da 50 mL, (100 mg di Fenilacetato di sodio + 100 mg sodio benzoato)/mL. Somministrare per via e.v. (accesso centrale). \*Uso compassionevole.

Dosaggi: - 1<sup>a</sup> dose di carico: < 20 kg: 2,5 mL Ammonul/kg, + 25 mL di glucosata 10%/kg, per via e.v. in 120 min.

> 20 kg: 55 mL/m<sup>2</sup> + 550 mL di glucosata 10%/m<sup>2</sup>, somministrare per via e.v. in 120 minuti.

- Proseguire: < 20 kg: 2,5 mL di Ammonul/kg + 25 mL/kg di glucosata al 10%/somministrare in 24 ore

> 20 kg: 55 mL/m<sup>2</sup> di Ammonul + 550 mL di glucosata al 10%/m<sup>2</sup> /somministrare in 24 ore

In caso di diagnosi nota, varia per ciascuna patologia fino alla normalizzazione dei livelli plasmatici di ammonio (< 50 µmol/L).

- ▶ Iperammoniemie tra 50–150 (180 neonato) µmol/L: L-arginina 700 mg/kg/die + N-Carbamil Glutammato 100 mg/kg/die (in assenza di miglioramenti entro 2 ore) + terapia con co-fattori (Tabella 4b).
- ▶ Iperammoniemie con 150–350 µmol/L: L-arginina 700 mg/kg/die + N-Carbamil Glutammato 100 mg/kg/die + fenilbutirrato 500 mg/kg/die + benzoato 500 mg/kg/die (da evitare nei casi di difetto della β-ossidazione mitocondriale degli acidi grassi) + terapia con co-fattori.
- ▶ Iperammoniemie > 350 µmol/L: come sopra e in assenza di miglioramenti entro 3 ore avviare le misure per la dialisi

**Tabella 4b. TERAPIA FARMACOLOGICA nell'iperammoniemia ad eziologia sconosciuta**

FARMACI	Modalità di azione	Malattia o deficit enzimatico nelle quali sono utili	Dosaggi	Osservazioni
L-ARGININA	Attivatore di NAGS, che sintetizza N-acetilglutammato (NAG), che a sua volta attiva il 2° enzima (CPS) del ciclo dell'urea.	Nelle iperammoniemie di qualsiasi eziologia. È indispensabile. Attiva il ciclo dell'urea (unica via di metabolizzazione dell'ammonio).	300-700 mg/kg/die, 10% (p/v) v.o. attraverso il SNG o e.v. in infusione	Solamente il deficit di NAGS non è attivato da arginina
(NCG) N carbamil glutammato Carbaglu® compresse da 200 mg	Analogo del (NAG), un attivatore naturale del 2° enzima (CPS) del ciclo dell'urea. CPS trasforma l'ammonio (tossico) in carbamili fosfato (non tossico) in NAG e in NCG	Deficit di NAGS - Deficit di CPS sensibili a NCG - Iperammonemie da inibizione secondaria di NAGS: acidemie organiche, deficit di arginina (AGy), iperinsulinemia/iperammonemia, somministrazione di acido valproico, disturbi della beta ossidazione degli acidi grassi...)	100 -200 mg/kg/die	Riduce drasticamente i livelli di ammonio nel deficit di NAGS È molto efficace nei pazienti con inibizione di NAGS.
BIOTINA, Vitamina H Fiale da 5 mg/ mL Compresse da 5 mg	Cofattore della carbossilasi	Deficit multiplo della carbossilasi e biotinidasi.	30-80 mg/die	Molto efficace

continua a pag. 17

continua da pag. 16

**Tabella 4b. TERAPIA FARMACOLOGICA nell'iperammoniemia ad eziologia sconosciuta**

FARMACI	Modalità di azione	Malattia o deficit enzimatico nelle quali sono utili	Dosaggi	Osservazioni
0H COBALAMINA (Idrossicobalamina)	Cofattori di: - Metil malonil CoA mutasi - remetilazione dell'omocisteina	(MMA): metil malonico acidemia MMA + Omocistinuria	i.m.: 1 mg/die	Non è efficace nei pazienti MMA mut 0. Biochimicamente efficace
PIRIDOSSINA (B6) Benadón® Fiale da 300 mg/2 mL Compresse da 300 mg	Cofattore della transaminasi	Atrofia girata (AG) della corioide	300-600 mg/die	Qualche risposta.
RIBOFLAVINA (B2)	Cofattore della deidrogenasi	Deficit multipli della deidrogenasi: (MADD)	100-300 mg/die V.o	Molto efficace nei pazienti con MADD di fenotipo moderato
TIAMINA (B1) Benerva® Fiale da 100 mg/mL Compresse da 300 mg	Cofattore della decarbossilasi	Malattia delle urine a sciroppo d'acero (MSUD)	300 mg/die	Il 20% può rispondere

extra-corporea (punto 4). Controllare la pressione intracranica in Reparto di Terapia Intensiva.

- ▶ Farmaci vietati: ESCLUDERE: Valproato, Midazolam, acido acetilsalicilico (aspirina), Pivampicilina e olio MCT (fino alla diagnosi). Da usare CON CAUTELA, in presenza di convulsioni: fenitoina, carbamazepina, topiramato. Se si utilizza fenobarbital, monitorare i livelli di ammonio.

#### d. Misure per l'eliminazione extra-corporea dell'ammonio

**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.

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

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

4) Exanguinotrasfusione: indicata solo come misura transitoria mentre si avviano altre tecniche di eliminazione extra-renale (non efficace e potenzialmente dannosa).

##### 2) Pazienti $> 10 \text{ kg}$ :

*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.***

## **PARTE II: TRATTAMENTO DIETETICO E FARMACOLOGICO NEI PAZIENTI CON DIAGNOSI CERTA DI IPERAMMONIEMIA**

1. Chiedere ai genitori documentazioni della malattia e terapia in atto inclusi i **prodotti speciali dietetici che il paziente assume a domicilio**.
2. Anamnesi ed esame obiettivo: attento esame neurologico, valutare la presenza di vomito incoercibile e fattori scatenanti quali infezioni, digiuno, errori dietetici, ecc.
3. Esami di routine e metabolici (sangue/urine).
4. **Terapia:**
  - I. **Ammonio normale (inferiore a 50  $\mu\text{mol/L}$ ):**
    - a) **Senza sintomi gastrointestinali:**
      - misure dietetiche, riduzione dell'apporto proteico (Allegato I);
      - continuare con il trattamento farmacologico (Allegato II);
      - trattare i fattori scatenanti (antibiotici, antipiretici, etc...)
      - contattare il Centro di riferimento al più presto possibile.
    - b) **con sintomi gastrointestinali (vomito!):**  
RICOVERO con valutazione del:
      - trattamento dietetico: iniziare per via orale, sondino naso-gastrico o gastrostomia, pasti ogni due



ore o alimentazione enterale in continuo, riduzione del 50% abitualmente del normale apporto proteico e incremento o mantenimento dell'apporto calorico abituale. Seguire le indicazioni della Tabella 6 in base alla diagnosi e agli apporti calorico e proteico che si desidera somministrare;

- in caso di vomito persistente iniziare terapia per via endovenosa;
- proseguire il trattamento in atto (Allegato II);
- trattare il fattore scatenante.

## II. Ammonio tra 50 e 150 µmol/L:

a) proseguire il trattamento farmacologico in atto (Allegato II);

b) N-Carbamil Glutammato (Carbaglú®): dose attacco 100 mg/kg, e poi proseguire con 100 mg/kg/die in 4 dosi. Il farmaco va **somministrato solo nel caso in cui già in precedenza si sia dimostrato efficace nel paziente. Nel caso in cui non sia stato mai provato** valutare se nella malattia di base sia stato efficace (= acidemie organiche, riduzione del livello di coscienza dopo somministrazione di acido valproico, alterazioni a carico della β-ossidazione degli acidi grassi, sindrome da iperinsulinismo-iperammoniemia, difetti del ciclo dell'urea (ma solamente nel deficit di NAGS e CPS)). NON risulta efficace nei difetti del ciclo dell'urea: OTC, Citrullinemia e Arginosuccinico aciduria;

c) trattamento nutrizionale (vedere Allegato I);

- Sospendere l'assunzione di proteine e aumentare l'apporto di calorie di circa il 10 - 20% (Vedere le Tabelle da 5 a 6). I pazienti affetti da disturbi della β-ossidazione degli acidi grassi devono seguire

**Tabella 5.** Fabbisogni calorici (in kcal) secondo le formule dell'OMS).

	Maschi	Femmine
0 - 3 anni	$(60,9 \times P) - 54$	$(61 \times P) - 51$
3 - 10 anni	$(22,7 \times P) + 495$	$(22,5 \times P) + 499$
10 - 18 anni	$(17,5 \times P) + 651$	$(12,2 \times P) + 746$

(P = peso in kg)

**Tabella 6.** Volume della soluzione di elettroliti, acqua o succo di frutta e concentrazione dei polimeri del glucosio. Utilizzare in tutte le iperammoniemie e SPECIFICATAMENTE nei casi di diagnosi possibile o confermata di disturbi dell'ossidazione mitocondriale degli ACIDI GRASSI A CATENA MEDIA E A CATENA CORTA e NELLE NUOVE DIAGNOSI

Età	Concentrazione (g/100 mL) di polimeri del glucosio	Volume giornaliero	Calorie giornaliere
1 - 6 m	15	200 mL/kg	120/kg
6 - 12 m	20	150 mL/kg	120/kg
1 - 2 a	20	100 mL/kg	80/kg
2 - 6 a	20	1.200 - 1.500 mL	960-1.200
6 - 10 a	20	1.500 - 2.000 mL	1.200-1.600
> 10 a	25	2.000 mL	2.000

Suddividere il volume totale in 12 e somministrare ogni 2 ore o in continuo per via enterale

le istruzioni riportate nella Tabella 6. Se la tolleranza è buona, effettuare la somministrazione per os e/o sondino nasogastrico e/o gastrostomia.

- Se il paziente presenta vomito o alterazione dello stato di coscienza, trattare per via endovenosa con soluzione glucosata al 10% (10 mg/kg/min). Può essere necessario somministrare insulina

(0,05 - 0,1 U/kg/h) per mantenere i livelli glicemici intorno a 100 – 140 mg/dL.

- Per ottenere un apporto calorico adeguato, può essere necessaria l'infusione endovenosa di lipidi (1-2 g/kg/die). Non utilizzare lipidi nei difetti della  $\beta$ -ossidazione mitocondriale degli acidi grassi, ad eccezione di MCT (PER VIA ORALE) nei disturbi degli acidi grassi a lunga catena. Nessun prodotto in commercio consente la somministrazione endovenosa esclusiva di MCT.
- d) Ripetere l'ammoniemia ogni 2 ore.
- Se il livello si riduce, proseguire con le stesse misure terapeutiche.
  - Se il livello aumenta oltre le 150  $\mu\text{mol/L}$ , trasferire in Terapia Intensiva.

### III. Ammonio tra 150 e 350 $\mu\text{mol/L}$

- a) ricoverare il paziente in Terapia Intensiva. Misure generali di sostegno (ventilazione, bilancio idroelettrolitico, trattamento dei fattori scatenanti, ecc.);
- b) trattamento nutrizionale per via parenterale: soluzione glucosata + lipidi (questi ultimi NON somministrabili nei difetti della  $\beta$ -ossidazione mitocondriale degli acidi grassi);
- c) trattamento farmacologico per via parenterale o orale mediante sondino naso-gastrico o gastrostomia al dosaggio massimo con le stesse indicazioni dell'ap-proccio precedente;
- d) preparare terapie dialitiche;
- e) ripetere l'ammoniemia ogni 2 ore;

f) avviare la depurazione extracorporea se il livello continua ad aumentare ( $> 350 \mu\text{mol/L}$ ).

### IV. Ammonio $> 350 \mu\text{mol/L}$

Tutte le misure illustrate al punto III, urgenti.

### PROGNOSI NEUROLOGICA, FATTORI SFAVOREVOLI

In presenza di peggioramento clinico, neuroradiologico e neurofisiologico (non solo del valore dell'ammonio n.d.t.), valutare il grado di accanimento terapeutico che pertanto va discusso con i parenti (genitori, tutori, ecc.) e con il comitato etico:

- ammoniemia alla diagnosi  $> 1.000 \mu\text{mol/L}$ , soprattutto se il valore si mantiene costante o aumenta nelle 12 ore successive al trattamento. In presenza di livelli  $> 2.000 \mu\text{mol/L}$ , alta incidenza di danni neurologici gravi e potenzialmente irreversibili
- coma iperammoniemico persistente  $> 700 \mu\text{mol/L}$ , per oltre 48 - 72 ore;
- pressione intracranica  $> 300 \text{ mmHg}$  persistente per oltre 24 ore;
- movimenti di decorticazione;
- segni all'EEG di morte cerebrale.

## PARTE III: TRATTAMENTO DELLA FASE CRONICA

---

### 1. TRATTAMENTO NUTRIZIONALE NEI PAZIENTI IN ATTESA DI DIAGNOSI DEFINITIVA E CON NORMALI LIVELLI DI AMMONIEMIA

Dopo aver normalizzato i livelli di ammonio occorre fornire proteine e calorie con la dieta al fine di prevenire il catabolismo proteico endogeno e di promuovere l'anabolismo. La somministrazione e.v. di soluzione glucosata a 10 - 15 mg/kg/min apporta al massimo circa 58 - 86 kcal/kg/die. L'apporto varia in funzione del sospetto diagnostico.

#### A) *Via di somministrazione:*

- ▶ via enterale mediante sondino nasogastrico/transpilorico in continuo: particolarmente efficace nelle prime fasi della rialimentazione, evita digiuni prolungati e permette di somministrare le proteine in modo continuo nelle 24 ore;
- ▶ orale: se il paziente è cosciente e in grado di assumere un apporto sufficiente. Programmare i pasti ogni 3-4 ore. Può essere associata all'alimentazione enterale notturna;
- ▶ alimentazione per via parenterale: in caso di vomito persistente. Ritornare ad alimentazione enterale/orale non appena la condizione del paziente lo consentono.

#### B) **Apporto proteico sotto forma di amminoacidi essenziali +/- proteine naturali** (in base alla diagnosi eziologica, vedere più avanti):

- ▶ iniziare con 0,3 g/kg/die. Monitorare i livelli di ammonio ogni 12 ore;

- ▶ se i livelli di ammonio rimangono stabili, aumentare ogni 24 ore fino a 0,5 g/kg/die e successivamente ogni 48 ore fino a 0,7 e 0,8 g/kg/die;
- ▶ se si verifica un nuovo aumento dei livelli di ammonio, ridurre l'apporto all'ultimo livello tollerato.

### C) Apporto calorico:

- ▶ pazienti <15 kg: 100 kcal/kg/die;
- ▶ pazienti >15 kg: programmare un apporto calorico adeguato per coprire la spesa energetica basale x 1,3 (Tabella 5).

### D) Diete speciali

- ▶ **Sospetto difetto del ciclo dell'urea.**
  - Fornire inizialmente un apporto proteico a base preferibilmente di amminoacidi essenziali; raggiungere un apporto di 0,7 g/kg/die senza aumenti dei livelli di ammonio; è possibile introdurre molto lentamente proteine naturali controllando l'ammoniemia ed il livello plasmatico di glutammina (< 800 umol/L).
  - Per garantire un apporto calorico adeguato, agli amminoacidi essenziali vanno aggiunti formule prive di proteine e ricche di carboidrati e lipidi (Tabelle 5 e 6).
  - L'apporto lipidico deve essere pari al 33 - 35% delle kilocalorie totali.
- ▶ **Sospetti difetti della  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi**
  - Disturbi della  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi a catena lunga:
    - VLCAD: miopatia molto grave, epatopatia;
    - LCHAD: Sindrome Reye's Like: epatomegalia, miopatia, miocardiopatia, retinite, livelli elevati di trigliceridi e acido urico.
    - difetti del trasporto della carnitina (CPT-I e CPT-II, deficit di traslocasi: disturbi del ritmo cardiaco,

- miopatia ed epatopatia);
  - Disturbi degli acidi grassi a catena media:
    - MCAD: Sindrome Reye's Like senza miocardiopatia nè retinopatia.
  - Disturbi degli acidi grassi a catena corta:
    - SCAD: Sindrome tipo Reye ma con encefalopatia più o meno grave prima della diagnosi;
    - SCHAD: simile a SCAD ma con possibile co-presenza di iperinsulinemia.
- Iniziare una dieta in tutti i pazienti con:
- **PROTEINE:** amminoacidi essenziali con proteine naturali. Successivamente, e solo nei disturbi della  $\beta$ -ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena molto lunga, utilizzare MONOGEN® per aggiungere proteine di elevato valore biologico (olio MCT come fonte di grassi).
  - **LIPIDI:** nei disturbi degli acidi grassi a catena lunga (CPT-I e CPT-II, traslocasi, VLCAD e LCHAD) non deve superare il 10% delle kilocalorie totali, ripartiti tra MCT (9%) ed omega-3 e 6 (1%) (si consiglia MONOGEN® o LIQUIGEN®).
  - Non somministrare lipidi nei difetti della  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi a catena media e corta fino alla conclusione dell'iter diagnostico (miscele alipidiche + destrinomaltosio).
- ▶ **Altre patologie.**
- Nei difetti HHH e nell'intolleranza alle proteine con lisinuria, iniziare con proteine naturali con una formula completa dal punto di vista nutrizionale (per esempio, la formula iniziale nel lattante; vedere la Tabella 6) con dosaggi di proteine pari a 0,3 g/kg/die e inferiori a 0,7 g/kg/die, associata a una formula iproteica o a formule ricche di carboidrati e lipidi.
  - Nelle acidemie organiche (propionico, metilmalo-

nico, isovalerico acidemia), utilizzare formule speciali (miscele di aminoacidi) per ciascuna patologia (fino a 2 g di proteine/kg/die) e aggiungere proteine naturali con dosaggi progressivamente crescenti (iniziare con 0,5 g/kg/die fino ad un massimo di 1 g/kg/die a seconda della gravità della patologia). In queste patologie si è osservata una riduzione dei livelli di ammonio alla somministrazione di N-Carbamil Glutammato (NCG: Carbablu®).

- Nelle acidemie propioniche e metilmaloniche (le patologie che più frequentemente provocano livelli elevati di ammonio) si consiglia di somministrare miscele prive di metionina-treonina-valina e isoleucina (fino a 2 g prot/kg/die totali aggiungendo progressivamente proteine naturali fino ad un massimo di 7 g) di proteine a elevato valore biologico/die nei pazienti con peso superiore a 10 kg, mentre in neonati e lattanti si consiglia di aumentare la dose molto lentamente senza superare il dosaggio di 0,8 g/kg/die. Nelle 3-OH-3 metil glutarico aciduria e nell'isovalerico acidemia: miscele prive di leucina (2 – 2,5 g di proteine/kg/die): aggiungere gradualmente proteine naturali fino ad un massimo di 1 g/kg/die. Evitare digiuni prolungati (la durata del digiuno dipende dall'età del paziente: da 3 ore nel neonato fino a 10 ore nell'adulto). Nel deficit multiplo di carbossilasi (Tabella 3 a), inizio del trattamento con BIOTINA.

#### **E) Nutrizione parenterale:**

- Apporto proteico: seguire indicazioni paragrafo B (pag. 27) sotto forma di aminoacidi per via endovenosa aumentando progressivamente la dose iniziale di 0,3

g/kg/die fino a un massimo di 0,8 g/kg/die, in rapporto al livello di tollerabilità del paziente.

- Kilocalorie non proteiche.

Sospetta alterazione della  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi: senza lipidi e con glucosio a 15 - 20 mg/kg/min + insulina, se persiste iperglicemia.

Altre patologie: distribuire le calorie non proteiche con 60-70% da carboidrati e 40-30% da lipidi.

## **2. TRATTAMENTO FARMACOLOGICO NELLA FASE SUB-ACUTA PER TUTTE LE DIAGNOSI**

I farmaci vanno valutati a seconda dell'eziologia causa dell'Iperammoniemia.

La posologia e modalità di somministrazione di sodio benzoato, N-Carbamil Glutammato, Fenilbutirrato, L-arginina e co-fattori vitaminici vanno prescritti a seconda della patologia in atto.

N-Carbamil Glutammato può essere usato anche nelle acidurie organiche.

## PARTE IV: APPENDICE

---

### Allegato I: Trattamento nutrizionale

#### **FORNIRE ENERGIA (kcal)!!**

Il trattamento nutrizionale mira a fornire un apporto calorico sufficiente per impedire l'insorgenza del catabolismo proteico e i liquidi necessari per ottenere una buona diuresi.

- **Interruzione dell'apporto proteico per 24 - 48 ore**
- **Aumento del 10% del normale apporto calorico**
- **Liquidi:** Somministrare una quantità pari a 1,5 volte i fabbisogni basali.

In caso di edema cerebrale, riconsiderare il volume in rapporto agli elettroliti (iposodiemia!).

Se si adottano misure extra-corporee, nessuna limitazione di liquidi.

#### **1 Tipi di alimenti**

##### **a) Alimenti *APROTEICI***

- ▶ **Formule aproteiche altamente energetiche con carboidrati, lipidi, vitamine e minerali.** Vietate in tutti i difetti della  $\beta$ -ossidazione mitocondriale degli acidi grassi.

##### ***Prodotti in commercio***

- ▶ **Polimeri di glucosio** (Tabella 6):
  - **Maltodestrine**, sciolte in acqua o in una soluzione di elettroliti o in succo di frutta (Tabella 6). E' indicato nella  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi a catena media e corta nei pazienti in attesa di diagnosi.
- ▶ **Oli a catena lunga (LCT) o media (MCT).**

- L'olio MCT è l'unico lipide somministrabile nei disturbi della  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi a catena lunga (non nei difetti a media/corta catena). Esistono preparati per via orale come l'olio MCT o in soluzione liquida (Liquigen, SHS).
- *b) Formule nutrizionali complete con tutto il contenuto di lipidi sotto forma di MCT*
- **Monogen (SHS):** 100 g di prodotto apportano 424 kcal, 11,4 g di proteine, 68 g di carboidrati e 11,8 g di grassi, formati per il 90% da MCT. Indicata nei disturbi della  $\beta$ -ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena lunga.

### c) Preparati modulari di amminoacidi essenziali

- **Miscela di amminoacidi essenziali** (in commercio in Italia differenti prodotti con differenti composizione aminoacidiche (Ditta Nutricia-SHS, Ditta Milupa, Ditta Humana, Ditta Medifood).

## 2. Apporto di nutrienti

In generale, l'apporto di proteine naturali va sospeso per 24 - 48 ore e quindi riavviato progressivamente, apportando sempre la quantità **appropriata di calorie** e di liquidi per il peso e l'età del paziente. Aumentare l'apporto calorico di circa il 10% e i liquidi di 1 - 1,5 volte rispetto ai fabbisogni basali.

Per maggiore praticità, seguire le indicazioni delle Tabelle 5 - 6 in base alla diagnosi e all'apporto di calorie e di proteine che si desidera somministrare.

Ripartire la quantità totale in pasti frequenti, ogni 2 - 4 ore o in continuo se il bambino ha una gastrostomia o il sondino nasogastrico/transpilorico.

## 3. In caso di intolleranza alla somministrazione orale, passare alla via parenterale

Infusione di glucosio a 10 - 15 mg/kg/min (glucosata al 10% a 6 - 9 mL/kg/ora) con apporto adeguato di elettroliti. E' possibile aggiungere 1-2 g/kg/die di grassi per via e.v. nei pazienti con difetti della  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi (no MCAD).

## Allegato II: Trattamento farmacologico

### 1. Disturbi del ciclo dell'urea

- Fenilbutirrato sodico (AMMONAPS®): 250 - 500 mg/kg/die per via orale in 4 dosi.
- Sodio benzoato: 250 - 500 mg/kg/die per via orale o e.v.,
- L-Carnitina 100- 200 mg/kg/die per via orale o e.v.; livello raccomandato 50 - 100 mg/kg. Nel LCHAD, non superare i 15 mg/kg/die
- L-Arginina: (non somministrare nel deficit di arginasi, nè nell'atrofia girata della corioide) fino a 700 mg/kg/die per via orale o e.v. (ASS, ASL); 100 - 150 mg/kg/die per via orale o e.v. (CPS e OTC)
- L- Citrullina 100 - 350 mg/kg/die per via orale (OTC, CPS e NAGS)
- N-Carbamil Glutammato (CARBAGLU®): 100 - 200 mg/kg/die per via orale (NAGS e CPS)

### 2. Sindrome HHH (iperammoniemia, iperornitinemia, omocitrulinuria)

- Arginina/Citrullina: 250 mg/kg/die

### 3. Intolleranza alle proteine con lisinuria

- L- Citrullina: 700 mg/kg/die

#### 4. Deficit di ornitina amminotrasferasi (OAT), atrofia girata della coroide

- Vitamina B6: 200-600 mg/die
- Dieta povera in arginina

#### 5. Citrullinemia tipo II

- Dieta povera in galattosio e con apporto limitato di proteine a elevato valore biologico (1,5 g/kg)
- Arginina 150 mg/kg/die
- Fenilbutirrato 250 – 500 mg/kg/die

#### 6. Acidemie organiche

- Carnitina: 100 - 200 mg/kg /die per via orale o 50 - 100 mg/kg/die per via e.v.
- Biotina, (Vitamina H):
  - 10 mg/6 ore per via orale (A. propionica).
  - 60 – 80 mg/die nel deficit multiplo di carbossilasi e biotinidasi.
- Metronidazolo: 10 mg/kg/die per 10 giorni/mese (A. Propionica e Metilmalonica)
- Vitamina B12 (idrossicobalamina): 1-2 mg/die per via i.m. (A. Metilmalonica)
- L-Glicina: 150-300 mg/kg/die (A. isovalerica e 3 metilcrotonica)
- N-Carbamil Glutammato (CARBAGLU®): 100 mg/kg/die in fase acuta
- L-isoleucina: Aggiungere al trattamento di acidurie organiche, specialmente nell'acidemia propionica e metilma-

lonica, in presenza di acrodermatite:  
200 – 500 mg in < 12 mesi; 400-700 mg in > di 12 mesi

#### 7. Sindrome da iperammoniemia e iperinsulinismo

- Diazossido: 5-15 mg/kg/die per via orale, suddividere in 3 – 4 dosi/die.
- N-Carbamil Glutammato (CARBAGLU®): pochi dati sull'efficacia clinica

#### 8. Iperammoniemia da acido valproico

- Sospendere l'acido valproico
- Carnitina: 100-150 mg/kg/die per via orale

#### 9. Trattamento dei disturbi della $\beta$ -ossidazione mitocondriale degli acidi grassi

- Carnitina: 100 mg/kg/die nel difetto di trasporto di carnitina  
50-100 mg/kg/die nel deficit di MCAD.  
10 - 15 mg/kg/die nel LCHAD. La carnitina può avere effetti cardiotossici in: LCHAD, VLCAD e nei difetti del trasporto mitocondriale della carnitina.
- Riboflavina: 150-200 mg/die (MADD)
- Diazossido: 8-15 mg/kg/die (SCHAD)



## Bibliografía

---

1. Couce ML, Bustos G, García-Alix A, Lázaro A, Martínez-Pardo M, Molina A, Sáenz de Pipaón M, Serrano M, Sanjurjo P. A guide to the clinical diagnosis and urgent treatment of neonatal hyperammonaemia. 2009 *An Pediatr (Barc)*. Feb;70(2):177-82
2. Jones S, Reed CA, Vijay S, Walter JH, Morris AA N-Carbamylglutamate for neonatal hyperammonaemia in propionic acidaemia. 2008 *J Inherit Metab Dis*. Feb 21. [Epub ahead of print]
3. Tuchman M, Caldovic L, Daikhin Y, Horyn O, Nissim I, Nissim I, Korson M, Burton B, Yudkoff M N-carbamylglutamate markedly enhances ureagenesis in N-acetylglutamate deficiency and propionic acidemia as measured by isotopic incorporation and blood biomarkers. *Pediatr Res*. 2008 Aug;64(2):213-7.
4. Levrat V, Forest I, Fouilhoux A, Acquaviva C, Vianey-Saban C, Guffon N. Carglumic acid: an additional therapy in the treatment of organic acidurias with hyperammonemia?. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Jan 30;3:2.
5. Nordenström A, Halldin M, Hallberg B, Alm J. A trial with N-carbamylglutamate may not detect all patients with NAGS deficiency and neonatal onset. 2007. *J Inherit Metab Dis*. Jun;30(3):400. Epub 2007 May 9.
6. Ugarte M. Bases moleculares de la respuesta a cofactores en las enfermedades metabólicas hereditarias. Octubre 2007. Conferencia magistral. VII Congreso Nacional de la AECOM. Sevilla 17-19 Octubre 2007. Libro del Congreso.

7. Jouvart Ph, Touati G, Lesage F, Dupic L, Tucci M, Saudubray JM, Hubert Ph. Impact of inborn errors of metabolism on admission and mortality in pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr.* 2007;166: 461–5.
8. Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WI, Brusilow SW, Hamosh A: Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med.* 2007; 356(22): 2282-92
9. Sanjurjo Crespo P, Rubio Zamora V. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ciclo de la urea. En: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2006. Ed P.Sanjurjo, A.Baldellou. 2ª edición. Ergon S.A. Cp 42, pg541-551.
10. Pintos Morell G; Vilaseca Busca MA; Briones Godino P; Sanjurjo Crespo P. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea. En: [http://www.ae3com.org/ Protocolos](http://www.ae3com.org/Protocolos)
11. Campistol J; Bóveda MD; Couce ML; Lluch MD; Merinero B. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las acidemias propiónica, metilmalónica e isovalérica. En: [http://www.ae3com.org/ Protocolos](http://www.ae3com.org/Protocolos)
12. Ribes A; Baldellou A; Martínez-Pardo M; Pineda M; Riudor E. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las deficiencias de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. En: [http://www.ae3com.org/ Protocolos](http://www.ae3com.org/Protocolos)
13. Leonard JV. Inherited hyperammonaemias. En: Blau N, Hoffman GF, Leonard JV, Clarke JTR, eds. In *Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases*. Berlín: Springer; 2006. p.117–28.
14. Prietsch V, Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Emergency treatments. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berge G, Walter JM, eds. *Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment*. Berlín: Springer; 2006.p.73–79.

15. Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2005; 28:407–14.
16. Gebhardt B, Dittrich S, Parbel S, Vlaho S, Matsika O, Bohles H N-carbamylglutamate protects patients with decompensated propionic aciduria from hyperammonaemia. *J Inherit Metab Dis.* 2005; 28 (2): 241-4.
17. Guffon N, Schiff M, Cheillan D, Wermuth B, Häberle J, Vianey-Saban C. Neonatal hyperammonemia: the N-carbamoyl-L-glutamic acid test. *J Pediatr.* 2005 Aug;147(2):260-2
18. Carretero M. *OFFARM*. Nov 2004; Vol 23 n° 10.
19. Bélanger-Quintana A, Martínez-Pardo M, García MJ, Wermuth B, Torres J, Pallarés E, Ugarte M. Hyperammonaemia as a cause of psychosis in an adolescent. *Eur J Pediatr.* 2003 Nov;162(11):773-5. Epub 2003 Aug 27
20. Leonard JV, Morris AA. Urea cycle disorders *Semin Neonatol.* 2002 Feb;7(1):27-35.
21. M.Martinez-Pardo. Tratamiento dietético de los errores congénitos del metabolismo”. *Alimentación Infantil*, 3ª edición. Editor: M. Hernández Rodríguez. Ediciones Díaz de Santos 2001: cp 10, páginas 103 - 129.
22. Leonard JV. The nutritional management of urea cycle disorders. *J Pediatr.* 2001 Jan;138(1 Suppl):S40-4;discussion S44-5.
23. M.Martinez-Pardo. “Errores innatos del metabolismo. Bases para el tratamiento dietético”. *Tratado de Nutrición*, ed M. Hernandez Rodriguez y A. Sastre Gallego. Ediciones Diaz de Santos. 1999: cp 56 páginas:867 - 887.
24. R.Brown, R. Manning, M.Delp and S. Grisolia. Treatment of hepatocerebral intoxication.1958. *The Lancet*, vol 1, pg 591

25. P.P Cohen and S. Grisolia. The role of carbamyl-L-glutamate acid in the enzymatic sintesis of citrulline from ornitine. 1950. J. Biol. Chem. vol 182, pg 747.
26. P.P Cohen and S. Grisolia. The intermediate role of carbamyl-L-glutamate acid in citrulline sintesis. 1948. J.Biol. Chem. vol 174, pg 389

### CENTRO DI RIFERIMENTO PER LE MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE

Referente:

Ospedale:

Numero di telefono:

Indirizzo e-mail:

### Tabella 4a. Farmaci per l'iperammoniemia di qualsiasi eziologia: dosaggi e modalità di somministrazione

- 1. L-Arginina:** attiva la N acetil glutammato sintetasi (NAGS),  
 Dosaggi: Iperammoniemia a eziologia sconosciuta e altre: 500 - 700 mg/kg/die.  
 Deficit di OTC e CPS: 150 - 200 mg/kg/die.
- Somministrazione per via orale:**  
 - L-arginina Polvere cristallizzata  
 - Bioarginina® fiale (1.66 g di arginina/fiala)
- Somministrazione per via endovenosa:** - Bioarginina® (20 g di arginina cloridrato/500 ml, soluzione al 4%)
- 2. Sodio benzoato:** Uso compassionevole. Può essere epatotossico e nefrotossico.  
 Non somministrare nei disturbi della beta-ossidazione degli acidi grassi.  
 Dosaggi per via orale: 250 - 500 mg/kg/die (aggiungere alla L-Arginina per via orale se necessario, da somministrare in 24 ore).
- Somministrazione per via orale:** in polvere per via orale  
 - Polvere cristallina di sodio benzoato dei laboratori SIGMA, prodotto chimico.
- 3. Fenilbutirrato:** Il fenilbutirrato è ossidato nel fegato per formare fenilacetato.  
 Dosaggi: < di 20 kg: 250 - 500 mg/kg/die, nella iperammoniemia grave somministrare 500 mg/kg/die.  
 > di 20 kg: 13 g/m<sup>2</sup>/die. Dosaggio massimo 20 g/die per qualsiasi peso o età.
- Somministrazione per via orale:** polvere AMMONAPS® (SWEDISH ORPHAN), dosaggio massimo 20 g/die
- 4. N-carbamil glutammato (NCG):** Il NCG attiva la CPS. Indicato nell'iperammoniemia in attesa di diagnosi. Non rispondono alcuni difetti di CPS, OTC, ASS, ASL  
 Dosaggi: 1<sup>a</sup> dose 100 mg/kg, proseguire con 100-200 mg/kg/die suddivisi in 4 dosi (1 dose ogni 6 ore).
- PER VIA ORALE:** Compresse dispersibili da 200 mg, CARBAGLU® (ORPHAN EUROPE). SNG.  
 Diluire con soluzione glucosata al 10%.
- 5. Fenilacetato:** Trasforma la glutammina in fenilacetilglutamina.  
 La forma commerciale è Fenilacetato + Benzoato (AMMONUL)\*.  
 \*Uso compassionevole.
- Somministrazione per via endovenosa:**  
 - AMMONUL\* (SWEDISH ORPHAN), fiale da 50 mL, (100 mg di Fenilacetato di sodio + 100 mg sodio benzoato)/mL. Somministrare per via e.v. (accesso centrale).  
 \*Uso compassionevole.
- Dosaggi: - 1<sup>a</sup> dose di carico: < 20 kg: 2,5 mL Ammonul/kg, + 25 mL di glucosata 10%/kg, per via e.v. in 120 min.  
 > 20 kg: 55 mL/m<sup>2</sup> + 550 mL di glucosata 10%/m<sup>2</sup>, somministrare per via e.v. in 120 minuti.  
 - Proseguire: < 20 kg: 2,5 mL di Ammonul/kg + 25 mL/kg di glucosata al 10%/somministrare in 24 ore  
 > 20 kg: 55 mL/m<sup>2</sup> di Ammonul + 550 mL di glucosata al 10%/m<sup>2</sup> /somministrare in 24 ore