

## Ureumcyclusdefecten

### Inleiding, pathway ureumcyclus

#### Oorzaken hyperammoniemie:

- transiënt neonataal hyperammoniemie syndroom
- erfelijke defecten van de ureumcyclus: 5 autosomaal recessief overerfbaar
- 1 X-gebonden overerfbaar: OCT-deficiëntie
- perinatale asphyxie
- totale parenterale nutritie
- organische acidurieën
- lactaat acidemie: pyruvaat dehydrogenase deficiëntie, respiratoir ketendefect (elke stoornis thv de Krebscyclus)
- congenitale lysine intolerantie
- mitochondriale transportstoornis van ornithine  
= HHH syndroom (hyperornithinemie, hyperhomocitrullinurie, hyperammoniemie)
- HIHA-syndroom: HyperInsulinisme (episodes van hypoglycemie)-HyperAmmoniemie als gevolg van glutamaat dehydrogenase hyperactiviteit (vroegere benaming: leucine overgevoeligheid)
  - leverinsufficiëntie
  - nierinsufficiëntie

congenitale lysine intolerantie (lysineric protein intolerance) of LPI:

Het transport van de basische aminozuren, lysine, arginine en ornithine is verminderd over de celmembranen. Grote hoeveelheden van lysine en minder grote hoeveelheden van de andere aminozuren worden uitgescheiden met de urine, terwijl de bloedspiegels van de aminozuren laag of laag-normaal zijn. Lysine is een essentieel aminozuur, arginine en ornithine zijn onderdelen van de ureumcyclus. Er is een slecht opname in de darm en een verhoogde uitscheiding met de urine. De symptomen zijn het gevolg van de tekorten van deze aminozuren in het lichaam. Het cystine transport is normaal, alhoewel de cystine concentratie iets verhoogd kan zijn in de urine. In de levercellen is de functie van de ureumcyclus verminderd. Hierdoor ontwikkelt zich een te hoog ammoniakgehalte in het bloed en klinische symptomen, die lijken op een enzymdeficiëntie van de ureumcyclus.

#### **Kliniek:**

Wanneer kan hyperammoniemie optreden:

1. Bij pasgeborenen:

prematuren met respiratory distress syndroom  
 bewustzijnsstoornissen, evoluerend naar coma  
 perinatale asphyxie  
 ernstige metabole acidose  
 leverfalen  
 nierfalen  
 TPN (zeker wanneer eiwittoevoer meer dan 3 g/kg bedraagt)  
 elke onverklaarbare neonatale neurologische achteruitgang

#### **elke sepsis (-like syndroom)**

- VEEL ZIEKE PASGEBORENEN KRIJGEN EEN FOUTE DIAGNOSE : SEPSIS

#### Sepsis versus ureumcyclus defecten:

	SEPSIS	UREUM CYLCUS
Risicofactoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apgar &lt;6</li> <li>• Prematuur</li> <li>• Voorgeschiedenis bij de moeder van groep B streptokok (GBS)</li> <li>• PROM : vroegtijdig breken van de vliezen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfelijk               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ OTC- X Linked</li> <li>➢ Andere recessieve vormen</li> </ul> </li> <li>• Baby in goede gezondheid bij de geboorte</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apgar normaal</li> <li>• Geen risicofactoren bij de moeder</li> </ul>
Symptomen	<24 u in 85 % van de gevallen	Meer dan 24 u
Trombocyten	< 100 000	Normaal
CRP	Verhoging in de eerste 24u	Normaal
Transaminasen	Normaal	Licht gestegen
Biochemie	NH <sub>3</sub> normaal	NH <sub>3</sub> >150 µmol/l
Bewustzijstoornissen	+ / + +	+++ / +++++ lethargie → diep coma (snelle evolutie)
Witte bloedcellen	WBC verhoogd (>10 000)	Normaal

## BELANGRIJK

Terwijl men CRP en bloedbeeld bepaalt moet men ook **NH<sub>3</sub> controleren**

### Kliniek hyperammoniëmie bij de neonatus en jonge zuigeling:

#### Optreden:

- transiënt hyperammoniëmie syndroom: 1-2 dagen
- erfelijk ureumcyclusdefect: 2-3 dagen

#### • Lethargie

- braken, voedselweigering (afwezig bij transiënte vorm)
- respiratoire symptomen: hyperpnoe - apnoe
- snelle evolutie naar diep coma (hyperammoniëmie >300 µmol/L)
- uitgesproken hypotonie met afwezigheid van archaische reflexen
- afwezige pupilreflexen op licht; peesreflexen: hyperreflexie
- onwillekeurige bewegingen (flexie + adductie van de ledematen): spontaan en uitgelokt door aanraking (thorax - BL, abdomen - OL)
- hypertonie/convulsies
- hyperthermie - hypothermie (met excessief zweten)
- EEG: vlak
- vertraagd basisritme met paroxysmen
- epileptische ontladingen
- heeft geen prognostische betekenis gedurende de toestand van hyperammoniëmie

### Transiënt neonataal hyperammoniëmie syndroom

#### Kenmerken:

- prematuriteit (90%)
- RDS - hyaliene membraan
- jongens/meisjes: 3:1
- snel symptomen van hyperammoniëmie post-partum:
  - apnoes
  - uitgesproken hypotonie - (hypertonie)
  - onwillekeurige bewegingen
  - lethargie – coma
  - convulsies
  - sclerema
  - circulatoire collaps (+ zekere graad van nierinsufficiëntie)
- geen leverfunctiestoornissen
- normalisatie van ammoniëmie na 7-10 dagen
- mortaliteit: 30 % (mits snel therapeutisch ingrijpen)
- steeds geassocieerd aan intracraniale bloedingen
- zeldzaam: massieve pulmonaire bloedingen

De respiratoire symptomen treden **snel** op (binnen 24 **uren** post-partum) en zijn een **constant**

gegeven in dit syndroom.

2. Bij zuigelingen ouder dan 4 weken, kinderen en volwassenen:  
**In volgende gevallen NH<sub>3</sub> doseren :**

1. Jong kind

- Slechte gewichtstoename met braken
- Psychomotorische retardatie

2. Kind

- Gedragsstoornissen
- Acute neurologische symptomen (encefalopathie): gangstoornissen, evenwichtsstoornissen (ataxie)
- Spraakstoornissen
- Schaarse, brokkelige en droge haren (trichorrhexis nodosa, afwijkingen van de haarschacht onder de lichtmicroscop): typisch voor laattijdige vorm van het ureumcyclusdefect argininosuccinurie (argininosuccinaat lyase deficiëntie)
- epilepsie
- Bij elke verdenking van een exogene intoxicatie (medicamenteus ?)

3. Encephalitis - beeld

- Beeld van Herpes simplex of andere virale encephalitis

4. Reye (-like syndroom)

- Leverinsufficiëntie en neurologische stoornissen

5. Coma of acute neurologische problemen na :

- een chirurgische interventie
- een bevalling
- een langdurige vastentoestand (vb een recente gastro-enteritis)
- valproaat introductie of toediening

Zuigelingen met LPI zijn vrij van symptomen tijdens de periode van borstvoeding. Als na deze periode begonnen wordt met de voeding, dat rijker is aan eiwitten, kunnen deze kinderen een verhoogde ammoniakspiegel in het bloed ontwikkelen. Deze hyperammoniëmie kan leiden tot voedingsproblemen, braken, verminderd bewustzijn, coma en uiteindelijk het overlijden van de patiënt. Rond het eerste levensjaar ontwikkelt zich een sterke tegenzin in eiwitrijke voeding. Het kind groeit niet en de lever en de milt zijn iets vergroot. Vanwege de ernstige osteoporose hebben de kinderen vaak al bij kleine ongelukjes botbreuken. Sommige patiënten hebben bloedarmoede, een tekort aan witte bloedcellen en ook de bloedplaatjes kunnen verlaagd in het bloed aanwezig zijn. Vaak zijn de rode bloedcellen afwijkend. De ferritine (eiwit-ijzer-complex) spiegel in het bloed is 2-20 keer hoger dan normaal. Deze kinderen doen vaak infecties en eveneens onverklaarbare koortsopstoten. Vaak hebben de kinderen onvoldoende spierspanning en een verminderd uithoudingsvermogen van de spieren. De neurologische ontwikkeling is normaal, mits ernstige of langdurige verhoging van de ammoniakspiegel in het bloed voorkomen wordt. De klinische verschijnselen bij volwassenen variëren nogal. De meeste patiënten hebben een geringe lengte, veel onderhuidsvet op de romp en dunne ledematen. Bovendien vertonen zij een leververgroting, eventueel met een miltvergroting. 2/3 van de patiënten heeft skeletafwijkingen, maar spontane botbreuken komen zelden voor. De verstandelijke capaciteit is afhankelijk van de ernst van de hyperammoniëmie periode en varieert van hoog-normaal tot een matige achterstand in de verstandelijke ontwikkeling.

Het OCT-gen ligt op het X-chromosoom. Een jongen die slecht één X-chromosoom heeft van zijn moeder, zal indien er een fout (mutatie) is in het OCT-gen, een ernstig ziektebeeld ontwikkelen met voedselweigering, braken, coma, convulsies en andere neurologische stoornissen vanaf de eerste levensweek.

Jongens hebben een ernstige hyperammoniëmie die vaak, ondanks alle therapeutisch ingrepen, fataal afloopt. Enkele jongens zijn beschreven die een minder ernstig ziektebeeld vertonen. Meisjes hebben twee X-chromosomen (1 van de moeder en 1 van de vader). Eén van deze chromosomen wordt in elke cel op een willekeurige manier functioneel uitgeschakeld (= lyonisatie), zodat elk meisje een “mozaïek” is.

Aandoeningen die via het X-chromosoom worden overgeërfd komen aldus in meer of minder mate tot uiting in een meiose afhankelijk van dit proces van lyonisatie. Zo komt het dat meisjes die drager zijn van een erfelijke aandoening op het X-chromosoom eveneens symptomen kunnen ontwikkelen.

De symptomen die meisjes vertonen zijn enerzijds bepaald door lyonisatie en anderzijds door de ernst van de mutatie. Het kunnen milde symptomen zijn (hoofdpijn na het eten van een eiwitrijke maaltijd), over ernstige symptomen (braken, ketotische crisis, acetonemisch braken, convulsies, gedragsstoornissen, psychotische verschijnselen), tot een zeer ernstig ziektebeeld (bewustzijnsstoornis tot coma, dood). De hyperammoniëmie die episodisch optreedt geeft aanleiding tot hersenbeschadiging met vaak blijvende mentale retardatie. Episodes van ‘decompensatie’ kunnen uitgelokt worden door eiwitrijke maaltijden, stress en hormonale invloeden (premenstrueel, tijdens maandstonden, na de bevalling).

Argininemie kenmerkt zich door een progressieve neurologische ziekte met spasticiteit, epilepsie en mentale retardatie vanaf de leeftijd van 2 jaar. De hyperammoniëmie die hiermee geassocieerd is doorgaans mild.

HHH syndroom geeft aanleiding tot verhoogd risico op bloedingen en slechte bloedstolling door tekort aan de stollingsfactoren VII en X.

### **Laborariumdiagnostiek:** **Interpretatie van ammoniëmiewaarden**

Labo biochemie:

op arterieel bloedstaal\* (vermijden van veneus bloed)

Neonatus: waarden: < 150  $\mu\text{mol/L}$  = normaal  
 $\geq 150$   $\mu\text{mol/L}$  = controle  
indien bevestigd: hyperammoniëmie  
>300  $\mu\text{mol/L}$  = URGENTE BEHANDELING

Ouder zuigeling, kind en volwassene:  
waarden: <100  $\mu\text{mol/L}$  = normaal  
>100  $\mu\text{mol/L}$  = controle  
indien bevestigd: hyperammoniëmie  
>200  $\mu\text{mol/L}$  = URGENTE BEHANDELING

\* bloed staal dient dadelijk na afname in ijs geplaatst en op ijs getransporteerd

\* ammoniëmie dient binnen het uur na afname bepaald (anders vals positief resultaat).

- metabole acidose (licht): transiënt hyperammoniëmie syndroom
- respiratoire alkalose, gestegen serum waarden transaminasen en andere leverfunctiestoornissen: ureumcyclusdefect

Investigaties ter differentiatie van een toestand van hyperammoniëmie:

- bloedgassen
- ketolichamen op urine

- glycemie
- serum transaminasen, ureum, creatinine, lactaat (plasma)

1. AMINOZUREN (serum of plasma)  
(urinestaal)

2. OROOTZUUR (urinestaal)

3. ORGANISCHE ZUREN (urinestaal)  
(ev. plasma)

1-2-3 : stalen voor deze onderzoeken dienen snel afgenomen teneinde een snelle differentiatiediagnostiek toe te laten.

Laboratorium: Provinciaal Centrum voor Opsporing van Metabole Aandoeningen, Doornstraat  
331 te 2610 Antwerpen; tel. 03/740 50 20; fax. 03/829 19 92;  
Email: [francois.eyskens@pcma.provant.be](mailto:francois.eyskens@pcma.provant.be) of [info@pcma.provant.be](mailto:info@pcma.provant.be)

De allopurinol (Zyloric®) test

**Igv. Ureumcyclusdefect:  
af te nemen stalen en weefsels voor uiteindelijke diagnostiek**

Urinestaal (20 ml)	2 plastic tubes van 10 ml invriezen op –20° C
Plasma (2 ml)	gehepariniseerd bloedstaal (dadelijk na afname op ijs) invriezen op -20° C
Erythrocyten	5-10 ml gehepariniseerd bloedstaal laten wassen in labo PCMA (zie boven): 3 x met fysiologisch (volume 10 x bloedvolume) na wassen: afcentrifugeren en invriezen op -20° C = argininosuccinaatlyase (argininosuccinaatacidurie) = arginase (argininezuur)
Leverbiopt: 50-100 mg	in droog metalen recipiënt invriezen op -80° C: OCT, CPT, NAGS
Fibroblasten	= argininosuccinaat synthetase (citrullinemie)

DNA voor mutatie-analyse.

**Behandeling:**

**I. Acuut (binnen 36 uur na optreden symptomen!!):**

**Stop eiwittoevoer**

**Glucose-infuus:** CAVE lactaat acidose dient uitgesloten

100-120 Cal/kg/dag

= 70 ml/kg/dag glucose 20 % (40 %) of 150-160

ml/kg/dag glucose 10% + electrolyten.

eventueel snelwerkend insuline toevoegen: 0,1-1,0 E/kg/uur wanneer glycemie > 200 mg/dL

**Lipiden:**

slechts toevoegen wanneer er geen leverlijden is en een organoacidurie uitgesloten is.

Aandeel in calorieën: minder dan 20 % (0,5-1,0 g/kg/dag).

Bij **ammoniëmie boven 500 µmol/L**: hemodialyse of (bij voorkeur) hemofiltratie

**Arginine:**

in uitzondering van hyperargininemie

toediening: bolus van L-arginine HC 1 molair: 360-700 mg/kg of 2-4 mmol/kg of 2 ml/kg

van de 1 molair oplossing;

verder: 240 mg/kg of 1,2 mmol/kg/d

dagelijks controle aminozuren in bloed: argininespiegel tussen 60-100 µmol/L

bij bewezen argininosuccinylacidurie: 600-700 mg L-arginine/kg/dag P. O.

bij bewezen lysinuric protein intolerance of OCT: citrulline i.p.v. arginine: 350 mg/kg/d P.O.

### **Alternatieve pathways van stikstofuitscheiding:**

Natriumbenzoaat: 250 mg/kg als bolus IV binnen 2 uur (3 % oplossing). Bindt glycine en vormt hippuurzuur dat via de nieren wordt uitgescheiden. Bij duidelijk effect op de ammoniëmie aansluitend 250-500 mg/kg/dag IV of P.O.

In combinatie met Natriumfenylbutyraat (lieft niet bijleverinsufficiëntie: wordt in de lever omgezet tot fenylacetaat, dat glutamine bindt met vorming van fenylacetylglutamine: 125-250 mg/kg/24 uur P.O. (maagsonde).

De combinatie van beiden voor IV toediening bestaat onder vorm van AMMONUL® (Swedish Orphan) 100-150 mg/kg in continue infuus (bereiding wordt gedaan door apotheek). Dit geeft goede daling van de ammoniëmie en kan zelf s hemodialyse onnodig maken.

### **Vanaf ammoniëmie daalt onder 200 micromol/l (controles 1x/2 uur):**

starten met voeding:

natuurlijke eiwitten: 0,5-0,7 g/kg/dag

aangevuld met UCD 1: 0,6 g/kg/dag

calorieën opdrijven d.m.v. dextrinemaltose en maïsolie of MCT vetten

natriumbenzoaat of fenylbutyraat toedienen met de voeding

### **Andere therapeutische ingrepen:**

**-CARBAGLU® (Orphan Europe): 150 mg/kg/keer;** werking: activatie van het enzyme carbamylfosfaatsynthetase (eerste stap boven de eigenlijke ureumcyclus) bij ontbreken van de natuurlijke stimulatie door N-acetylglutamaat (gevormd door NAGS activiteit). Kan steeds uitgetoet worden nadat de voeding werd gestopt en IV glucose is aangelegd. Een daling van de ammoniëmie is te verwachten binnen de 2 uur. Wordt alleen terugbetaald in het kader van NAGS deficiëntie! Secundaire NAGS deficiëntie door organische acidurieën kunnen in principe ook behandeld worden met Carbaglu. Opgepast echter met de terugbetalingscriteria.

-Lactulose: verminderen van de exogene ammoniakproductie in en –opname uit de darm. Zeker bij te geven wanneer er een intestinale bloeding optreedt.

-corrigeren van een ernstige alkalose: HCl 0,15 mmol/L: 0,5 ml/kg/uur via centrale lijn

-corrigeren van electrolytenstoornissen: bv. hypokaliëmie t.g.v. natriumbenzoaat toediening

-L-carnitine 100 mg/kg/dag I.V.

Eventueel antibraakmiddel: bij voorkeur Ondansetron 0,15-0,5 mg/kg (Zofran®)

### **Controles:**

aminozuren bloed dagelijks:

glycine: boven 100 µmol/L

arginine: 60-100 µmol/L

benzooatpiegel (plasma): beneden 2 mmol/L (via toxicologie)

## **Toekomstperspectieven:**

Leverceltransplantatie via infuus van levercellen zoals uitgevoerd in UCL, Brussel (prof. E. Sokal).

## **II. Chronisch:**

### **Dieettherapie:**

Een eiwitbeperkend dieet (0,5-1,5 g natuurlijke eiwitten/kg/dag), al dan niet aangevuld met specifieke aminozurenmengsels worden voorgeschreven. Voldoende calorïëninname staat hier eveneens centraal om een anabole (opbouwen van het lichaam) toestand te bewaren.

### **Medicamenteus:**

Vaak wordt L-arginine (100-600 mg/kg/dag) of L-citrulline (100-600 mg/kg/dag) bijgegeven om de ureumcyclus verder te laten draaien onder het defect. Bij ernstige ziektebeelden wordt continue natriumbenzoaat (250-400 mg/kg/dag) of fenylbutyraat (250-500 mg/kg/dag) aan de behandeling toegevoegd om ammoniak op een alternatieve wijze uit het lichaam te verwijderen. Bij doorgedreven eiwitbeperking is suppletie met vitamines (foliumzuur), sporenelementen (zink, selenium) en L-carnitine noodzakelijk.

Elke infectie wordt behandeld met antibiotica vooraleer aanvullende onderzoeken worden uitgevoerd en/of het resultaat hiervan bekend is.

### **Controles:**

Ammoniëmie: <80  $\mu\text{mol/L}$

Orootzuurexcretie in urine <10 mmol/mol creat

Glutamine in serum <1000  $\mu\text{mol/L}$

Andere aminozuren binnen normale grenzen.