

Approach to hyperammonemia

Noushin Rostampour

Assistant Professor of Pediatric Endocrinology

Isfahan University of Medical Sciences

- * Female infant (♀ mo)
- * Irritability
- * Poor feeding
- * Lethargy
- * Seizure
- * Term , BBW= 3350 gr
- * FH: Consanguinity
- * Death in sibling

*Case study



*Tachypnea

*Hypotonia

*P/E



- * Sepsis W/UP=Neg
- * PH=7.55
- * PCO₂=22/2
- * HCO₃=22
- * Ammonia=19 · micmol/L (NL<10)

* Lab data



- * Diagnosis?
- * Diagnostic evaluation?
- * Treatment plan?

* Next step?



*شیرخوار دو ماهه‌ای به علت بیقراری تحت بررسی قرار گرفته است. معاینات و اندکس‌های رشدی طبیعی می‌باشد. در آزمایش همراه آمونیاک وی 166 micro/dl اقدامی انجام می‌دهید؟

*Case ۲

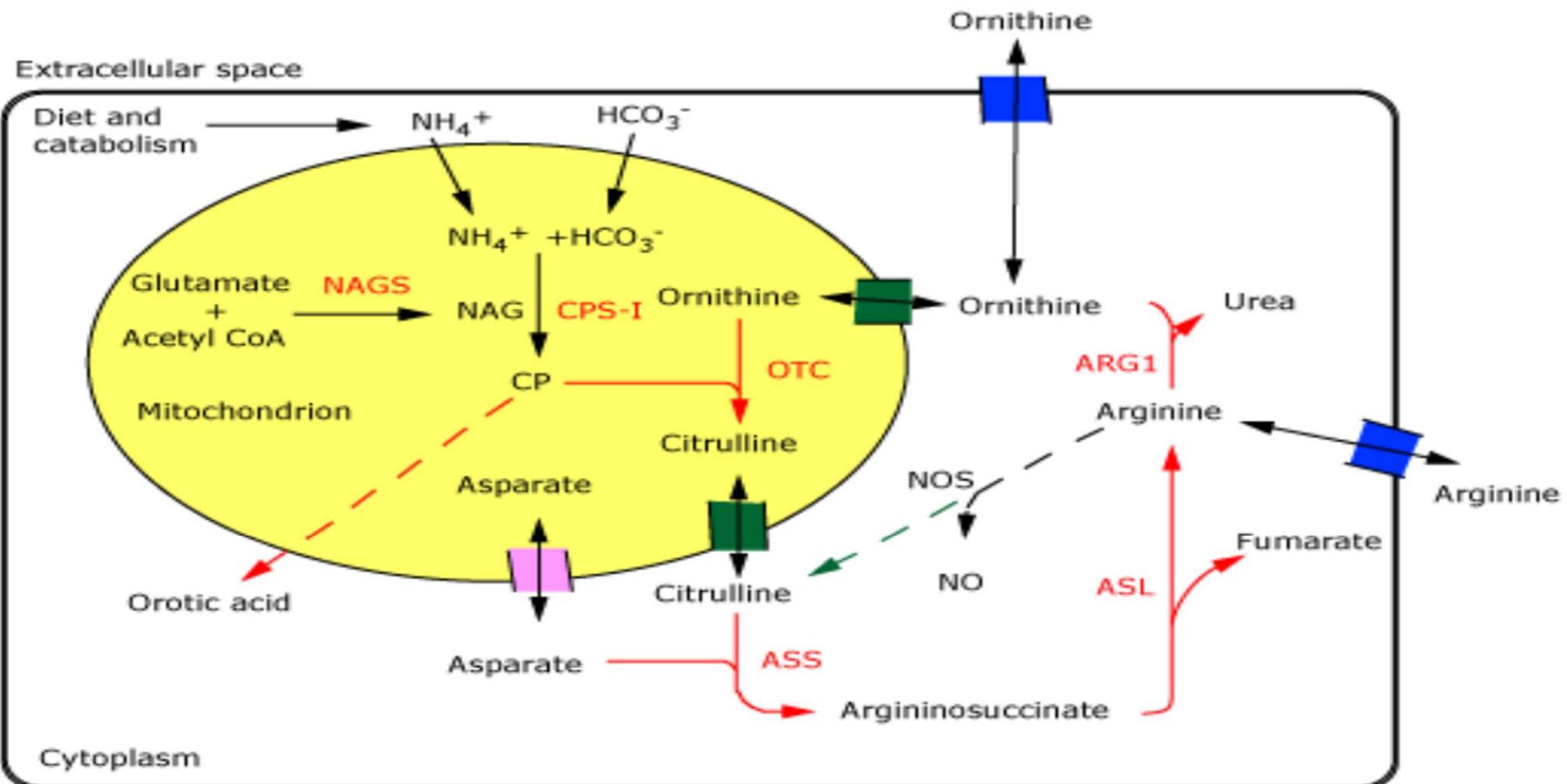
*شیرخوار یک ماهه ای با وزن تولد ۳ کیلوگرم و وزن فعلی ۴,۵ کیلوگرم به درمانگاه ارجاع شده است. دور سر تولد ۲۵ سانتیمتر و دور سر فعلی ۳۶,۵ می باشد. جهت بیمار آمونیاک درخواست شده که به دلیل بالا بودن ارجاع شده است.

*Ammonia=۲۳۰ microg/dl

*تصمیم شما چیست؟

*Case ۳

*Urea cycle



*Definition

- *The urea cycle is the metabolic pathway that transforms nitrogen to urea
 - *Deficiency of an enzyme in the pathway causes a urea cycle disorder
-
- * UpToDate ٢٠٢٢

*CLINICAL FEATURES

*Typical presentation :

- *Severe defects typically present in newborns who appear well for the first ۲۴ to ۴۸ hours after birth.
- *The infant becomes **symptomatic** after feeding has started

* UpToDate ۲۰۲۲

*CLINICAL FEATURES

- *Initial signs:
- * Somnolence
- * Poor feeding
- * Vomiting
- * Lethargy
- * Coma
- * UpToDate ٢٠٢٢



*CLINICAL FEATURES

- * Nausea
- * Constipation
- * Poor appetite
- * Food refusal
- * Protein aversion (in UCD)
- * Abnormal motor function
- * UpToDate ٢٠٢٢



*CLINICAL FEATURES

- *Seizures
- *Respiratory alkalosis(early sign) in UCD



* UpToDate ٢٠٢٢

*CLINICAL FEATURES

* Absence of risk factors for sepsis and a non diagnostic sepsis evaluation :metabolic disorder ?

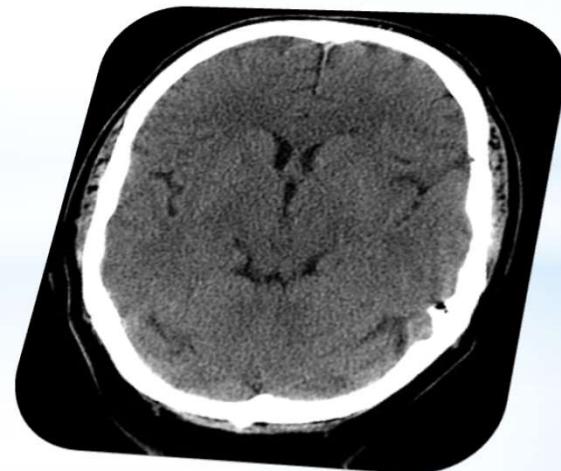
* UpToDate ٢٠٢٢

*CLINICAL FEATURES

*Cerebral edema → progressive encephalopathy

* Metabolic decompensation

* UpToDate ٢٠٢٢



*Atypical presentation

- *Chronic vomiting
- *Developmental delay
- *Seizure disorder
- *Sleep disorders
- *Psychiatric illness
- *Headache
- * UpToDate ٢٠٢٢



*Atypical presentation

- *Anorexia
 - *Lethargy
 - *Ataxia
 - *Behavioral abnormalities
 - *Prefers vegetarian diets
- * UpToDate ٢٠٢٢



*CLINICAL FEATURES

- *Patients may develop symptoms following increased protein intake or during periods of catabolic stress

* Am J Med , 1991

*Ammonia

- * نکات مهم در گرفتن نمونه آمونیاک چیست؟
- * مقدار طبیعی آمونیاک سرم چقدر است؟
- * علل افزایش آمونیاک چیست؟
- * چه موقع آمونیاک درخواست کنیم؟

*Ammonia sampling

- *Measured in an arterial or venous blood sample(
without using a tourniquet).
- *Capillary blood sample is not reliable
- *Blood should be collected in chilled tubes with ammonia-free sodium heparin (green top) or (EDTA; purple top), placed on ice, and delivered rapidly to the laboratory.
- *UpToDate ٢٠٢٢

*Ammonia sampling

- *Ammonia false positive:
 - *Hemolysis
 - *Delayed processing
 - *Exposure to room temperature
-
- * UpToDate ٢٠٢٢



*Normal ammonia
level?

*Normal Ammonia

Age	Upper limit(micromol/L)
Term infant	11.
Preterm infant	15.
Sick infant	18.
> 1 month	5.-8.
Adult	3.

***Normal Ammonia**

***Micromol/L=Microgr/dl×•,δ⁹**

*When Ammonia should be measured?

- * An unexplained change in consciousness
 - * Unusual or unexplained neurological illness
 - * Liver failure
 - * Suspected intoxication
- * J Inherit Metab Dis. 2019

* LABORATORY FINDINGS

- * The laboratory hallmark of a UCD : ↑ plasma ammonia (>100 to 150 micromol/L)
- * Neonate : >200
- * After neonatal period: >100

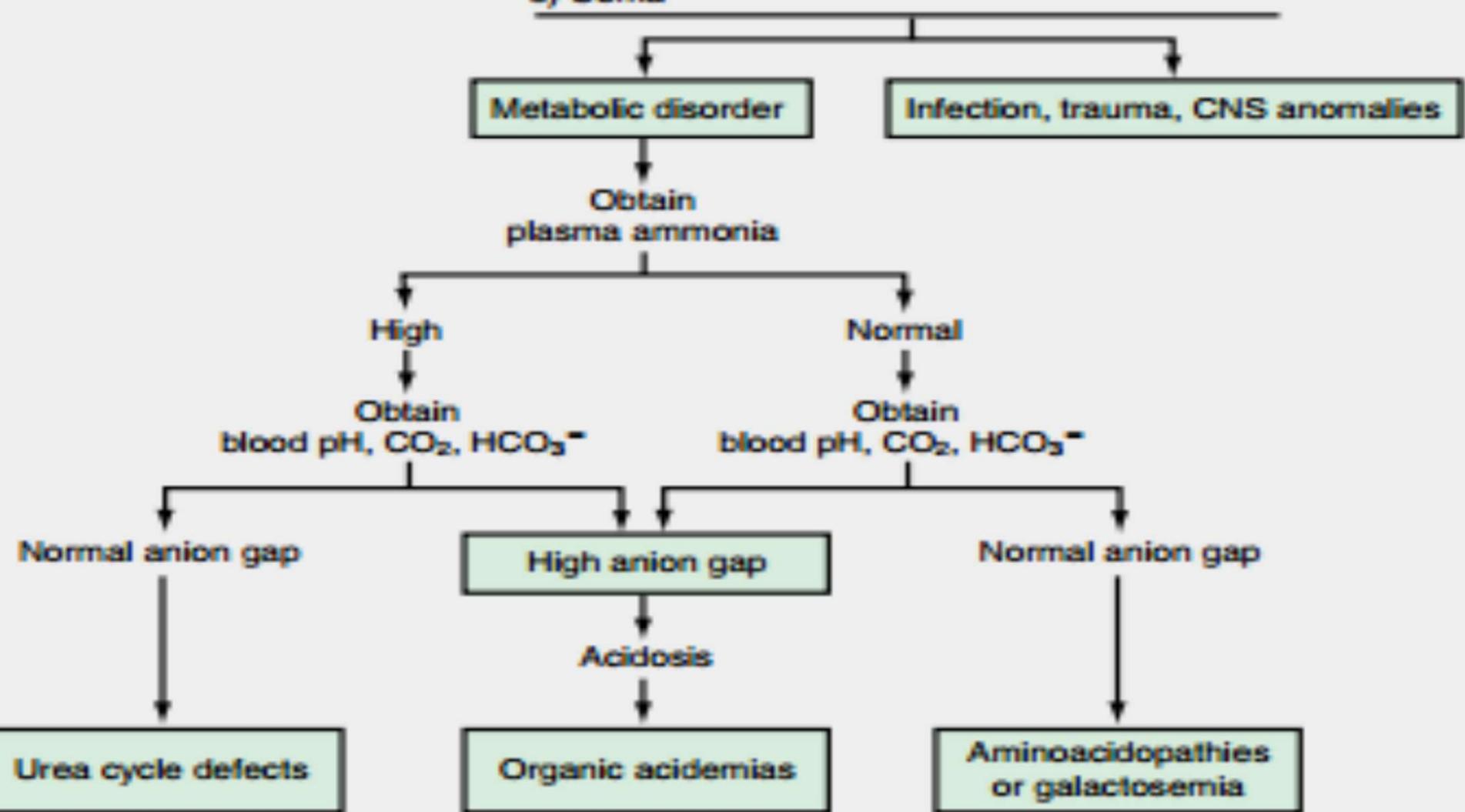


*Initial tests

- * PH and carbon dioxide
- * Serum lactate
- * Serum glucose
- * Serum electrolytes
- * Plasma amino acids
- * Urine organic acids
- * Urine orotic acid
- * Urine amino acids

* J Pediatr 2001, JIMD 2019

- Initial findings include one or more of the following:**
- Poor feeding
 - Vomiting (not due to GI anomalies)
 - Lethargy
 - Convulsion { Not responsive to intravenous glucose, calcium or vitamin B6
 - Coma



* Genetic causes of Hyperammonemia

- * Urea cycle defects
- * Organic acidemias
- * Fatty acid oxidation defects
- * Mitochondrial disorders
- * UpToDate 2022



* Genetic causes of Hyperammonemia

- * Disorders of pyruvate metabolism
 - * HHH syndrome
 - * Lysinuric protein intolerance
 - * Carbonic anhydrase VA deficiency
 - * Transient hyperammonemia of the newborn
- * UpToDate ٢٠٢٢



* Non Genetic causes of Hyperammonemia

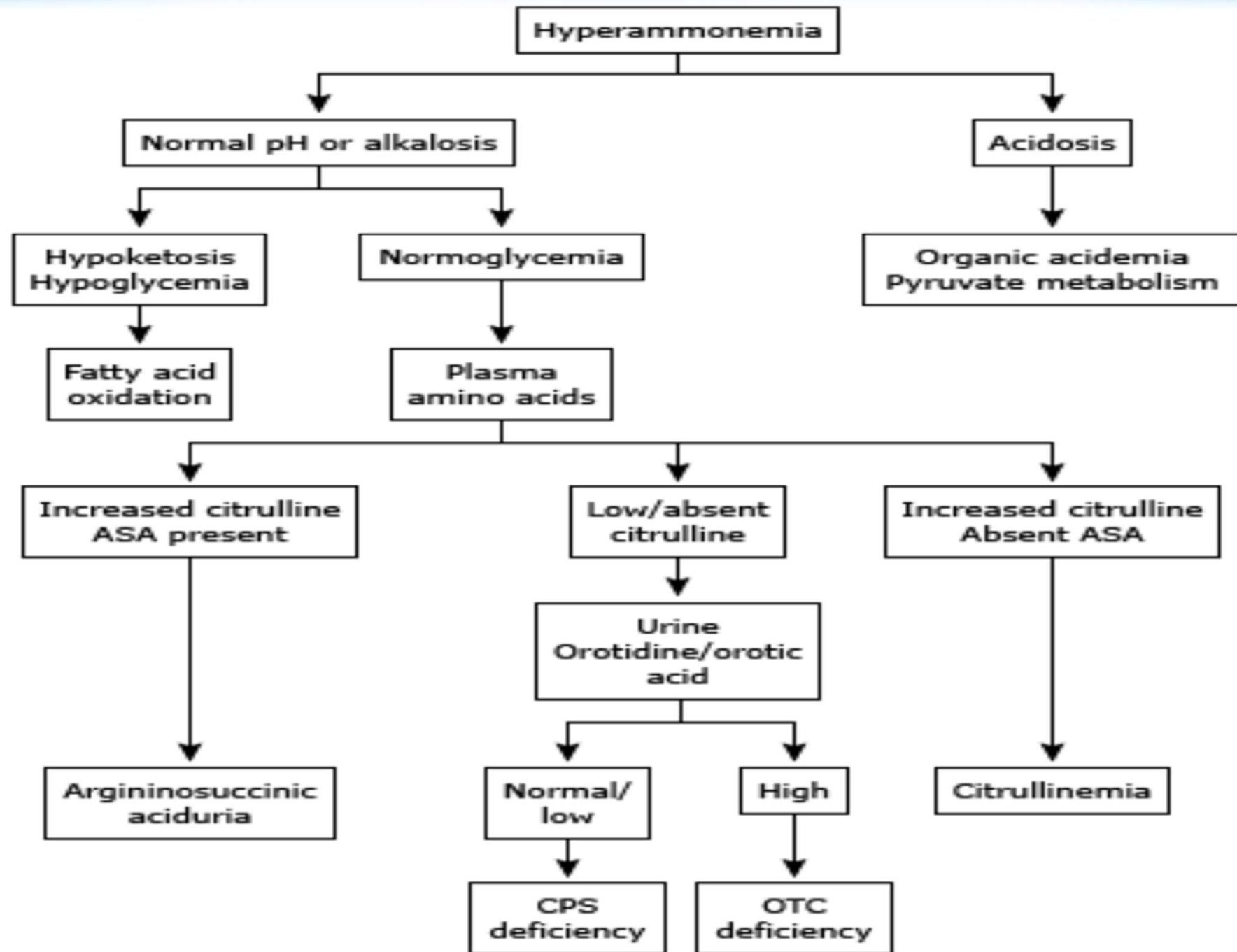
- *Liver dysfunction /failure
- *Severe dehydration(less than 100 to 200 micromol/L and reversible)
- *Perinatal HSV infection
- *Valproic acid poisoning
- * Uptodate 2022

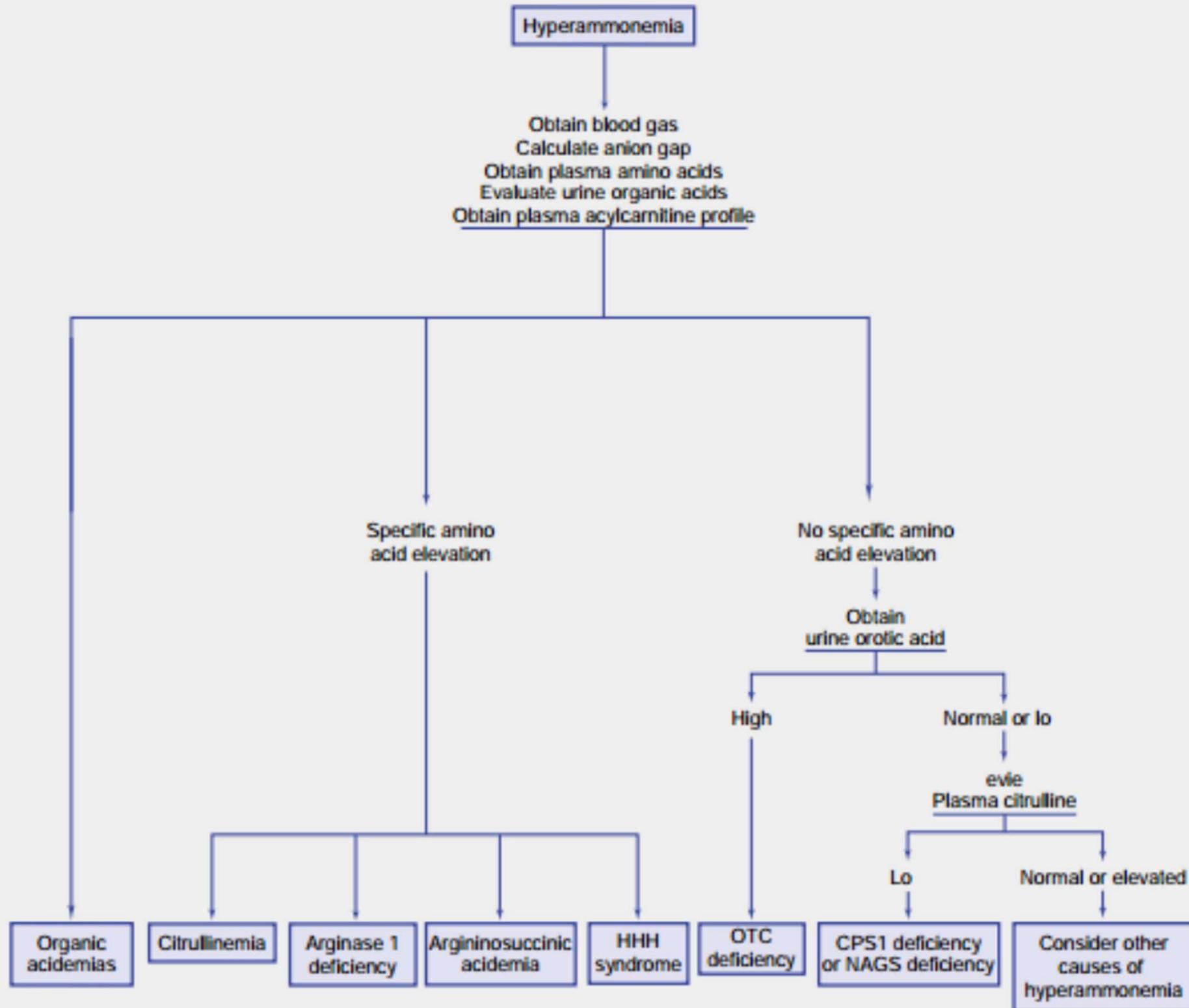


* Non Genetic causes of Hyperammonemia

- * Chemotherapy
- * GI bleeding
- * GI bacterial overgrowth(mild hyperammonemia)

* Uptodate 2022





*Treatment ?



*INITIAL MANAGEMENT

- * Rehydrate and maintain good urine output without overhydration
- * Remove nitrogen (ammonia) from the body using medications and/or hemodialysis
- * UpToDate ٢٠٢٢

***INITIAL MANAGEMENT**

* Stop protein intake and minimize catabolism

* Stimulate anabolism

* UpToDate ٢٠٢١

***FLUID MANAGEMENT**

- *IV fluids :DW 1-2% (1 to 1/2 times daily)
supplemented with potassium acetate (2 mEq/100 mL)
- *Significant and prolonged hyperglycemia **should be avoided**



* UpToDate 2022

*AMMONIA REMOVAL

*Hemodialysis

*Medications

* Nelson text book of pediatrics, 21th edition



*Pharmacologic therapy

- *Sodium benzoate & sodium phenylbutyrate: 25-50 mg/kg as a bolus in 10-12 min
- *Maintenance: 25-50 mg/kg/day(max 50 g/m²)



* J Inherit Metab Dis. 2019

*Pharmacologic therapy

*Arginine : UCD (except for arginase deficiency)

* Proc Natl Acad Sci , ٢٠١٩, Up To Date ٢٠٢٢

*Arginine

- *In CPSI or OTC deficiency, or if the specific UCD is not yet identified
- *Maintenance dose :
- *Patients \leq 20 kg : 200 mg/kg per 24 hours
- * Patients > 20 kg: 4 g/m² per 24 hours

*Up to date , 2022



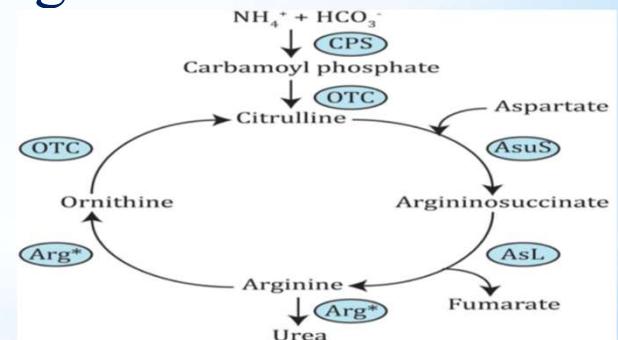
*Arginine

- * ASS and ASL deficiency
 - * Maintenance dose :
 - * Patients ≤ 20 kg : 600 mg/kg per 24 hours
 - * Patients > 20 kg: 12 g/m² per 24 hours
 - * Blood pressure should be monitored(high dose)
-
- * Up to date , 2022

*Citrulline

- * In OTC or CPS deficiency
- * Dose : 150 to 200 mg/kg per 24 hours (max 2 to 4 g/m² /day)
- * Citrulline should not be given if the diagnosis is unknown

* Nelson text book of pediatrics, 21th edition



*Carglumic acid

- * Activate the first enzyme of the urea cycle (CPSI)
- * It is used for both acute and chronic hyperammonemia

* Int J Gen Med , ٢٠١١

***Hemodialysis**

- * Acute hyperammonemia resistant to initial drug therapy
 - * Ammonia is persistently above of ٣٥٠ to ٤٠٠ micromol/L
 - * Ammonia above ٨٠٠ micromol/L
-
- * Vademecum Metabolicum, ٥th edition, J Inherit Metab Dis. ٢٠١٩, Up To Date ٢٠٢٢

*Peritoneal dialysis

- *Peritoneal dialysis is the least acceptable method
- *Clearance of ammonia is very slow and detoxification may take several days



*Carnitine

- *UCD patients may have carnitine deficiency:
- *Low protein diets and nitrogen scavengers
- *Plasma carnitine should be monitored in UCD patients



- *Up to date , ٢٠٢٢

*PROTEIN RESTRICTION

- *Catabolic stress should be avoided and protein intake should be restricted to minimize the nitrogen load from protein breakdown or feeding
- *Excessive and prolonged restriction of protein intake will stimulate peripheral mobilization of nitrogen.

* Low Protein diet

- * Minimal amounts of protein : 0.25 g/kg/24 hr during the 1st 24 hr
- * The recommended daily protein intake : 1.0 to 1.5 g/kg per day



***PROGNOSIS**

*Mortality and morbidity are still high in UCDs although survival rates have improved due to earlier diagnosis and improved treatments.

*Poor prognosis

- * Hyperammonemic coma has lasted more than 5 days
- * Intracranial pressure is increased
- * Ammonia >100 μmol/L
- * Prognosis depends on the duration of hyperammonemia

- * Female infant (♀ mo)
- * Irritability
- * Poor feeding
- * Lethargy
- * Seizure
- * Term , BBW= 3350 gr
- * FH: Consanguinity
- * Death in sibling

*Case study



* Tachypnea

* Hypotonia

* P/E



- * Sepsis W/UP=Neg
- * PH=7.55
- * PCO₂=22/2
- * HCO₃=22
- * Ammonia=190 micmol/L (NL<100)

*Lab data



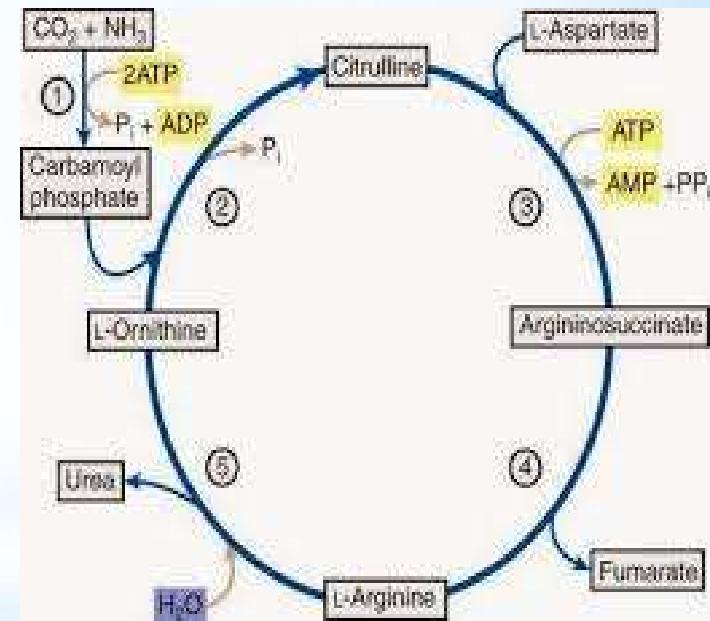
- * Diagnosis?
- * Diagnostic evaluation?
- * Treatment plan?

* Next step?



*Case study 1

- * Argininosuccinate lyase deficiency
- * Argininosuccinate↑
- * Mild citrulline elevation
- * Tx: Hydration
- * Sodium benzoate
- * Sodium phenylbutyrate
- * Arginine
- * Carnitine
- * Diet



*شیرخوار دو ماهه ای به علت بیقراری تحت بررسی قرار گرفته است معاینات و اندکس های رشدی طبیعی می باشد. در آزمایش همراه آمونیاک وی 166 micro/dl اقدامی انجام می دهد؟

*Case ۲

*شیرخوار یک ماهه ای با وزن تولد ۳ کیلوگرم و وزن فعلی ۴,۵ کیلوگرم به درمانگاه ارجاع شده است. دور سر تولد ۲۵ سانتیمتر و دور سر فعلی ۳۶,۵ می باشد. جهت بیمار آمونیاک درخواست شده که به دلیل بالا بودن ارجاع شده است.

*Ammonia=۲۳۰ microg/dl

*تصمیم شما چیست؟

*Case ۳

الف) اختلالات متابولیسم ارگانیگ اسید ها :

- ١- ایزو والریک اسیدمی
- ٢- گلوتاریک اسیدوری تیپ ١
- ٣- ٣ هیدروکسی ٣ متیل گلوتاریک اسیدوری
- ٤- کمبود مالتیپل کربوکسیلاز
- ٥- اسیدمی متیل مالونیک نوع نقص موتاز
- ٦- نقص ٣ متیل کروتونیل کو آ کربوکسیلاز
- ٧- اسیدمی متیل مالونیک نوع cblA و cblB
- ٨- اسیدمی پروپیونیک
- ٩- کمبود بتا کتوتیولاز

***NBS in IRAN**

ب) اختلالات متابولیسم اسید های چرب:

- ۱- نقص اسیل کوا دهیدروژناز با زنجیره متوسط
- ۲- نقص اسیل کوا دهیدروژناز با زنجیره خیلی بلند
- ۳- نقص ۳ هیدروکسی اسیل کوا دهیدروژناز با زنجیره بلند
- ۴- نقص پروتئین تری فانکشنال
- ۵- نقص جذب کارنیتین

***NBS in IRAN**

ج) اختلالات متابولیسم اسید های آمینه:

- ۱- فنیل کتونوری
- ۲- بیماری ادرار شربت افرا
- ۳- هموسیستینوری
- ۴- سیترولینمی
- ۵- اسیدمی آرژینوسوکسینیک
- ۶- تیروزینمی تیپ ۱

*NBS in IRAN

*References

*J Pediatr 1993

*Vademecum Metabolicum, 5th edition

*Orphanet journal of rare disease, 2012

*J Inherit Metab Dis. 2019

*Diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism, 3rd edition

*Up To Date, 2022

*References

*Nelson text book of pediatrics, ۲۱th edition