**SOSPETTO DIAGNOSTICO**: **IPERAMMONIEMIA**

**Definizione della patologia sospettata**

Condizione clinica caratterizzata da un aumento dei valori ematici di ammonio (al di sopra del limite superiore dell’intervallo di riferimento) e da segni e sintomi clinici tipici di uno scompenso metabolico, legato all’intossicazione da eccesso di ammonio. Tale condizione può associarsi a differenti patologie metaboliche (errori congeniti del metabolismo delle proteine, dei lipidi, insufficienza epatica, patologia muscolari/cardiache)

**Tipologia di pazienti**

Valori di Ammoniemia normali per età:

Neonato (vn <110 umol/L)

Prematuro (vn <180 umol/L)

Dopo il periodo neonatale (vn 50-80 umol/L)

Sospetto di patologia metabolica quando ammoniemia:

Neonato >200 umol/L

Dopo il periodo neonatale >100 umol/L

NB. Importante la modalità del prelievo (venoso/arterioso) che va eseguito senza laccio emostatico, posto in ghiaccio ed immediatamente analizzato

Quadro clinico: vomito, disidratazione, obnubilamento del sensorio, letargia, alterazioni respiratorie (tachipnea/polipnea), ipotonia.

Diagnosi differenziale: difetti del ciclo dell’urea, organico acidurie e difetti della beta ossidazione a lunga catena, sindrome da iperinsulinismo-iperammoniemia, grave insufficienza epatica, iperammoniemia transitoria, intensa attività muscolare.

Per la diagnostica differenziale considerare i livelli di Citrullina plasmatici, di acido orotico urinario e il profilo di Acilcarnitine plasmatiche e acidi organici urinari.

**Iter diagnostico**

Valutare parametri vitali, segni e sintomi di deterioramento neurologico (orientamento nel tempo e nello spazio, risposta agli stimoli verbali e dolorifici, torpore, afasia, irritabilità), e l’eventuale presenza di vomito incoercibile o alvo stiptico.

Indagini di 1° livello:

Prelievi per:

* Elettroliti
* Emo gas analisi
* Ammonio e Acido lattico
* Biochimica (trasaminasi, creatinina, urea, acido urico, CK), PCR
* Emocromo e coagulazione

Urine per:

* Multistix

NB. Nel corso dello scompenso metabolico acuto, raccogliere e conservare un campione di siero ed uno di urine (da congelare) per dosaggio di metaboliti da utilizzare per la conferma diagnostica.

 Indagini di 2° livello:

* Guthrie card per acilcarnitine
* Siero per aminoacidemia (e acilcarnitine)

Urine per:

* Acidi organici (ed eventualmente acido orotico)

Indagini di 3° livello:

Varieranno sulla base del sospetto clinico. Tra queste:

* Eco-transfontanellare o imaging cerebrale
* Ecg-ecocardiogramma
* Analisi molecolare
* Diagnosi biochimica (dosaggio enzimatico su fibroblasti cutanei o leucociti)

**GESTIONE DELL’IPERAMMONIEMIA**

1. **Eliminare dalla dieta i metaboliti tossici. Interrompere l’apporto proteico.**
2. **Bloccare il catabolismo**. Infondere soluzione Glucosata al 10% (10mg/Kg/min, circa 60 Kcal/Kg/die) con adeguate integrazioni di elettroliti.

**Apporto calorico**:

120-150 Kcal/Kg/die per i bambini

80-100 Kcal/Kg/die per gli adolescenti

40-50 Kcal/Ke/die per gli adulti

NB. Durante tali correzioni, controllare le glicemia ed eventualmente utilizzare Insulina

1. **Idratazione abbondante (ed eventualmente utilizzo di diuretici).**

Scopo: Forzare escrezione urinaria di ammonio

1. **Rimuovere Ammonio**
* Na-benzoato 250 mg/Kg per os, oppure
* Na-fenilbutirrato 250 mg/Kg per os o SNG (*Ammonaps 940 mg/g)*
* Na-fenilacetato 250 mg/kg ev
* Carbamil glutammato (*Carbaglu cpr 200mg)* 100-200mg/Kg in attacco, seguito da 100-200mg/Kg/die in 3-4 dosi (emivita di circa 5-6h); nel deficienza primaria di N-acetilglutammato sintasi, nell’ acidemia isovalerica, nell’acidemia metilmalonica, nell’acidemia propionica.

NB. Controllare i livelli di Na (che possono aumentare) e quelli di K (che possono essere ridotti) in seguito all’uso di Na-benzoato e fenilbutirrato

* Rimozione extracorporea se i livelli di Ammoniemia superano i 500uM (>850mg/dl) via Emodiafiltrazione (oppure emofiltrazione o emodialisi)

NB. Non utilizzar exanguinotrasfusione perché provoca un aumento dell’ammoniemia plasmatica

1. **Infondere intermedi del ciclo dell’urea (arginina o citrullina)**
* Arginina cloridrato 360mg/Kg
* L- Citrullina 100 - 350 mg/kg/*die* per via orale (OTC, CPS e NAGS)

**Nelle prime 2h**

* 250 mg/kg di **Na-benzoato** (fl 1gr/10 ml)
* **Arginina** (30%)

210 mg/Kg (nelle seguenti patologie **se note**: OCT/CPS) oppure

660 mg/Kg (nelle seguenti patologie **se note**: AL, AS)

NB. I farmaci vanno diluiti in 25-35 ml/Kg di glucosata 8% e somministrati in 90 minuti

1. **Carnitina 100mg/Kg**

Nelle organico acidurie e talora nei disturbi dell’ossidazione degli acidi grassi

Scopo: per supportare il metabolismo mitocondriale

1. **Se presente vomito**: sospendere alimentazione per os, ed iniziare alimentazione per via parenterale, inoltre se necessario, valutare opportunità di somministrare:

**Antiemetico,** bolo di Ondansetron (Zofran) 0.15mg/Kg ev (non usare se paziente in come)

Nota: L-arginina cloridrato, Na-benzoato e carnitina possono essere diluite in glucosata 5%

1. In caso di **ipertensione endocranica** utilizzare una terapia convenzionale (ad es. con mannitolo). Gli steroidi sono sconsigliati perché provocano un bilancio negativo di azoto. Anche l’iperventilazione è sconsigliata.

**Controllare l’ammoniemia dopo 2h:**

Se dopo la dose d’attacco non si ottiene una significativa riduzione dell’ammoniemia rispetto ai valori di partenza (o se i valori di NH3 si mantengono>200 mcmol/l), programmare eventuale emodialisi. Non è utile ripetere la dose di attacco.

Altrimenti procedere con la seguente terapia di mantenimento:

* 250 mg/kg di **Na-benzoato** (fl 1gr/10 ml)
* **Arginina** (30%) 210 mg/Kg (nelle seguenti patologie **se note**: OCT/CPS) oppure 660 mg/Kg (nelle seguenti patologie **se note**: AL, AS)

I farmaci vanno diluiti in 25-35 ml/Kg di glucosata 8% e infusi nelle 24 ore successive

Continuare se possibile la terapia con 250 mg/Kg di **Nafenilbutirrato** per os (*Ammonaps 940 mg/g* presente nel frigorifero della medicheria al IV piano)

**Monitoraggio:**

Monitorare l’ammoniemia (ad es. ogni 6/8 ore).

Se l’ammoniemia si normalizza (o raggiunge stabilmente valori quasi normali) si può ricominciare la terapia per os. I farmaci utilizzati per il protocollo di emergenza possono essere tossici a dosi elevate (aderire al protocollo per i dosaggi).