

IX CURSO  
DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO  
SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA

# Doenças Raras - Situações Comuns -

## Hiperamoniémia

Esmeralda Rodrigues

- Introdução
- Definição
- Apresentação clínica
- Diagnóstico diferencial
- Investigação etiológica
- Notas Finais

# INTRODUÇÃO

- Balanço entre o nitrogénio ingerido e aquele perdido: urina (95%), fezes (5%) e suor



- O excesso de aminoácidos, da dieta ou das proteínas intracelulares, não é armazenado mas degradado.

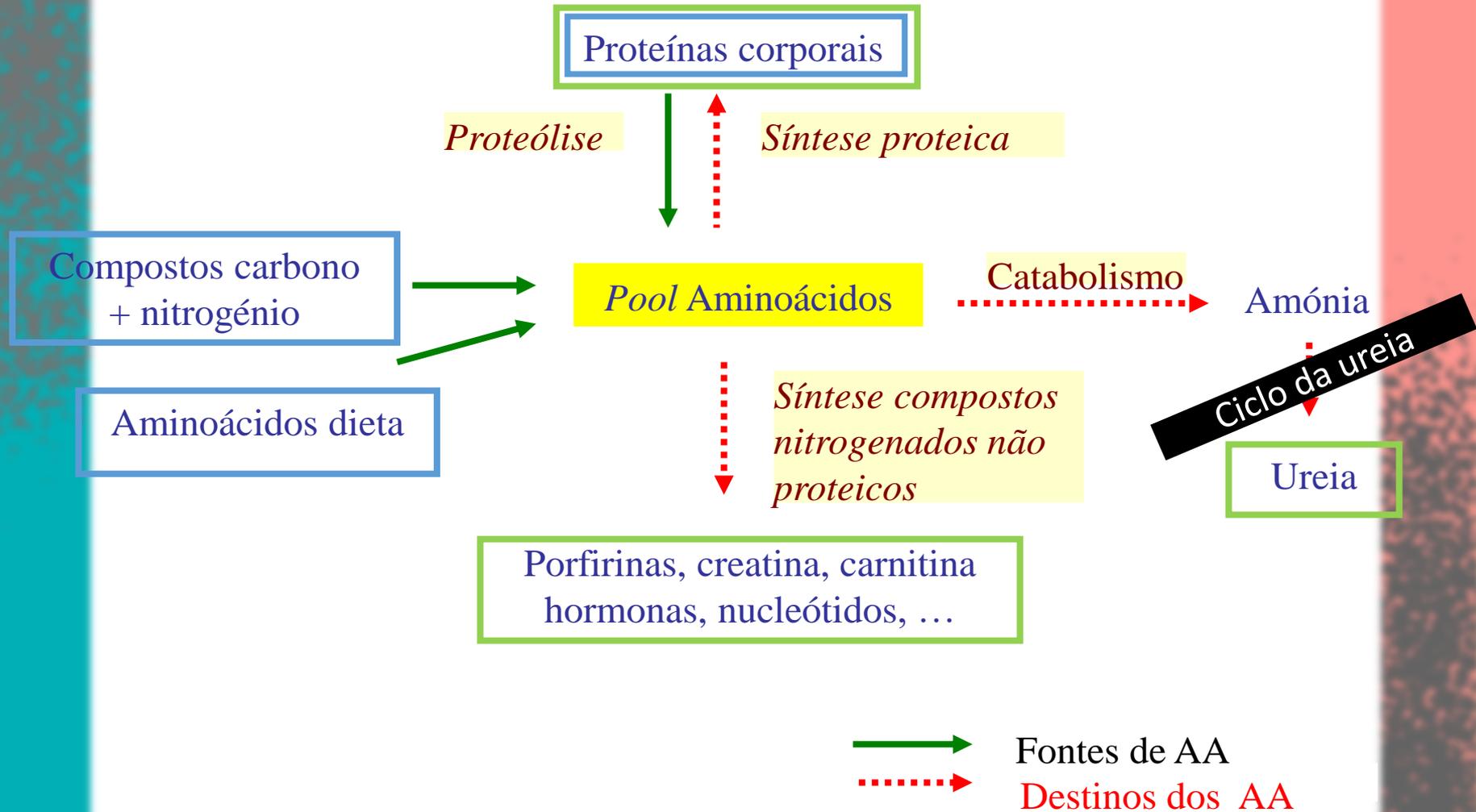
Amónia (  $\text{NH}_3$  ) : Tóxica !

## Eliminação de nitrogénio

Transaminação, Desaminação, Ciclo da ureia

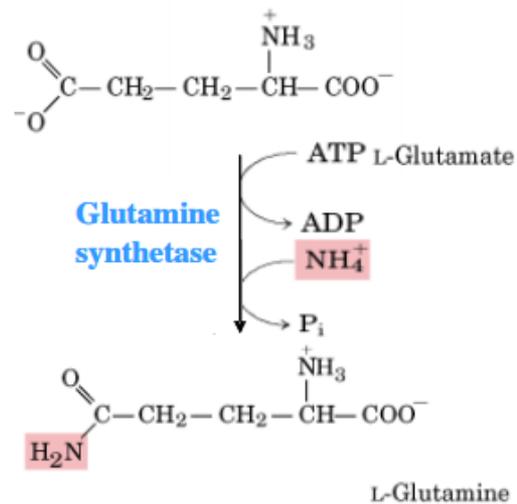
**Manter o equilíbrio do conteúdo nitrogenado do organismo**

# Introdução

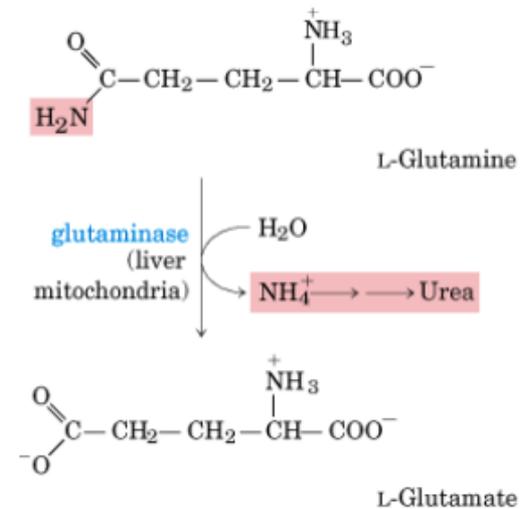


## Transporte sob a forma de glutamina

• **Glutamina sintetase** catalisa a incorporação de  $\text{NH}_4^+$  em glutamina (tecidos extra-hepáticos)

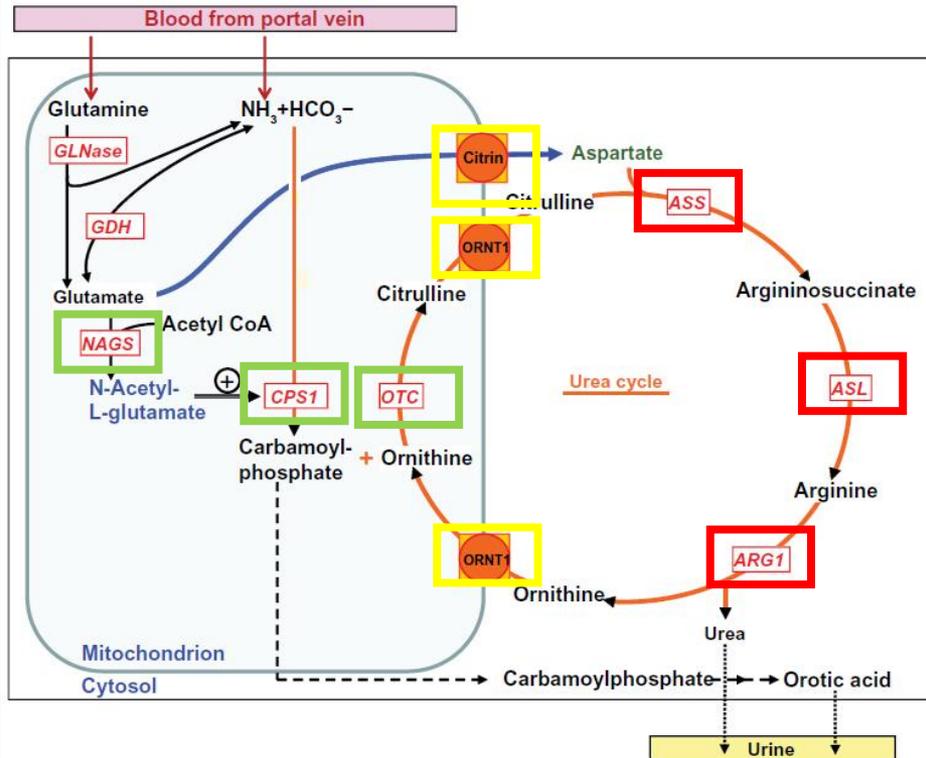


• Glutamina libera  $\text{NH}_4^+$  no fígado e no rim pela ação da **glutaminase**



- **Ciclo da ureia**

Ciclo de reações para produzir ureia [NH<sub>2</sub>-CO-NH<sub>2</sub>-] a partir de amónia (NH<sub>3</sub>-).  
Ocorre no fígado (e no rim).



3 enzimas na matriz mitocondrial:  
(CPS1); (OTC); (NAGS).

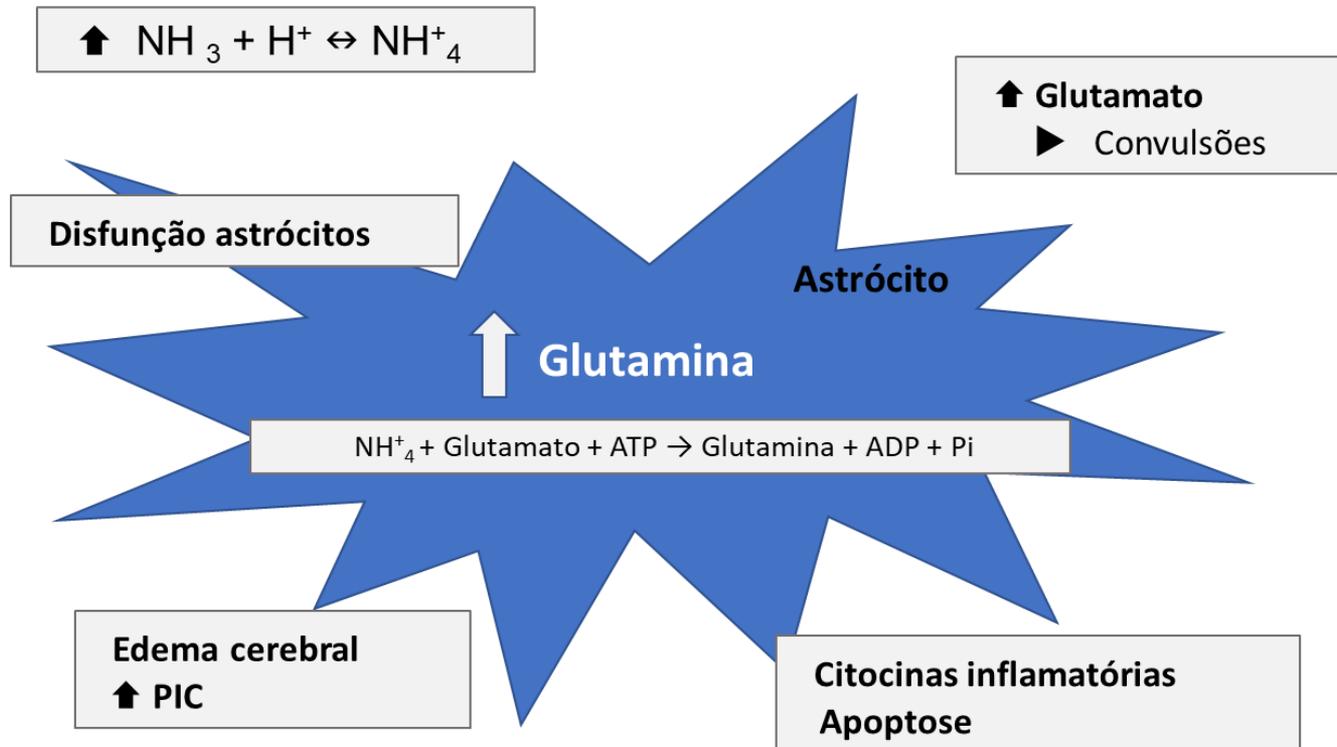
3 enzimas no citosol:  
(ASS); (ASL); (ARG1).

Transportadores:  
da ornitina; aspartato-glutamato(citrina)

- **Função do ciclo da ureia:**

- **Transformação de amónia em ureia**

**Amónia é neurotóxica!**



- Introdução
- Definição
- Apresentação clínica
- Diagnóstico diferencial
- Investigação etiológica
- Notas Finais

## DEFINIÇÃO

- **>50  $\mu\text{mol/L}$  (>90 $\mu\text{g/dl}$ ) nas crianças e nos adultos**
- **>100  $\mu\text{mol/L}$  (>180 $\mu\text{g/dl}$ ) nos recém-nascidos.**

Um valor **>100  $\mu\text{mol/l}$ , em adultos e crianças mais velhas, e >150  $\mu\text{mol/l}$ , em recém-nascidos e lactentes**, deve motivar a instituição de terapêutica e a realização de investigação etiológica específica.

$$\text{Valores NH}_3: \mu\text{mol/L} = \mu\text{g/ dL} \times 0,59$$

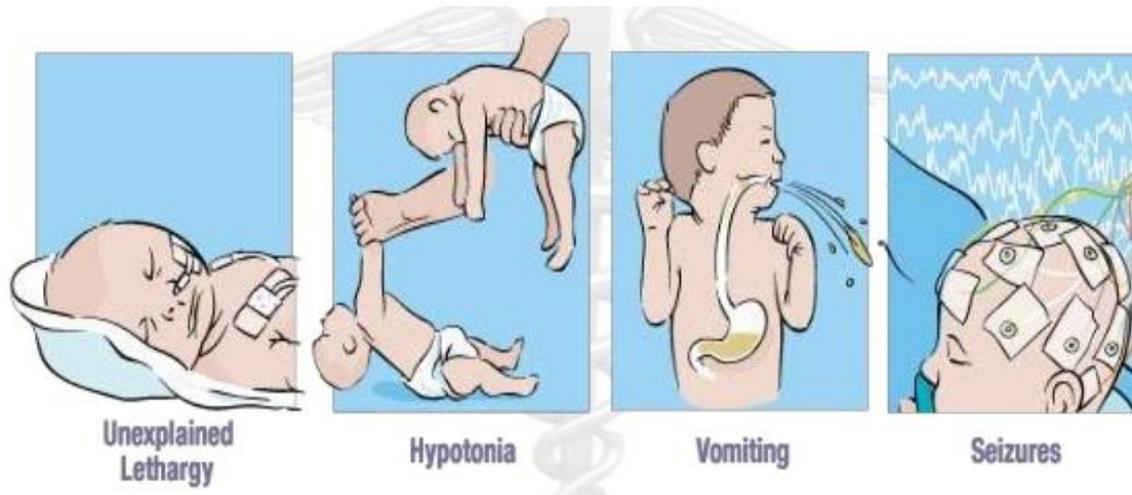
## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- A hiperamoniémia causa maioritariamente **alterações neurológicas**.
- Apresentação pode ser **aguda, subaguda, crónica ou intermitente**.
- Nos doentes com manifestações intermitentes, o valor de amónia pode apenas estar elevado nas fases sintomáticas.

**Perante qq quadro encefalopatia: avaliar amónia plasmática!!**

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- No **recém-nascido** é comum a **apresentação aguda**:
  - Início nos primeiros dias de vida
  - Sintomas neurológicos inespecíficos
  - Sucção débil, hipotonia, letargia progressiva, convulsões, coma e morte.
  - Suspeita de sépsis neonatal... mas ausência de melhoria...



# APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- **No lactente e na criança pequena:**
  - **Apresentação aguda:**
    - Irritabilidade, encefalopatia, ataxia, convulsões
  - **Apresentação subaguda/crónica:**
    - Má evolução estaturó-ponderal, perturbação do desenvolvimento, vômitos recorrentes

# APRESENTAÇÃO CLÍNICA

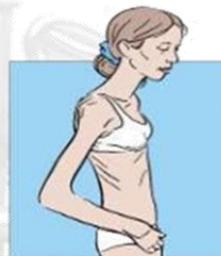
- Na **criança mais velha e nos adultos**:
  - **Apresentação intermitente**:
    - Encefalopatia
  - **Apresentação subaguda/crônica**:
    - Dificuldades de aprendizagem, sintomas psiquiátricos, enxaqueca, letargia, aversão proteica ...



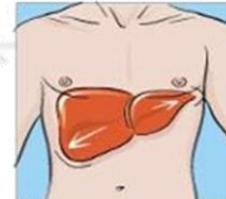
Chronic or paroxysmal vomiting



Abdominal pain



Anorexia / Protein Aversion



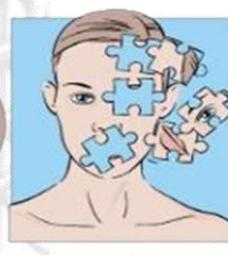
Hepatomegaly



Psychomotor retardation with episodic headaches



Coma



Bizarre or unusual behavior



Seizures [www.fppt.info](http://www.fppt.info)

## Relação hiperamoniemia/clínica

- ❑  $100 \mu\text{mol/L} < \text{NH}_3 < 200 \mu\text{mol/L}$ : letargia e vômitos
- ❑  $200 \mu\text{mol/L} < \text{NH}_3 < 300 \mu\text{mol/L}$ : coma
- ❑  $\text{NH}_3 > 300 \mu\text{mol/L}$ :... midríase fixa, apneias, edema cerebral

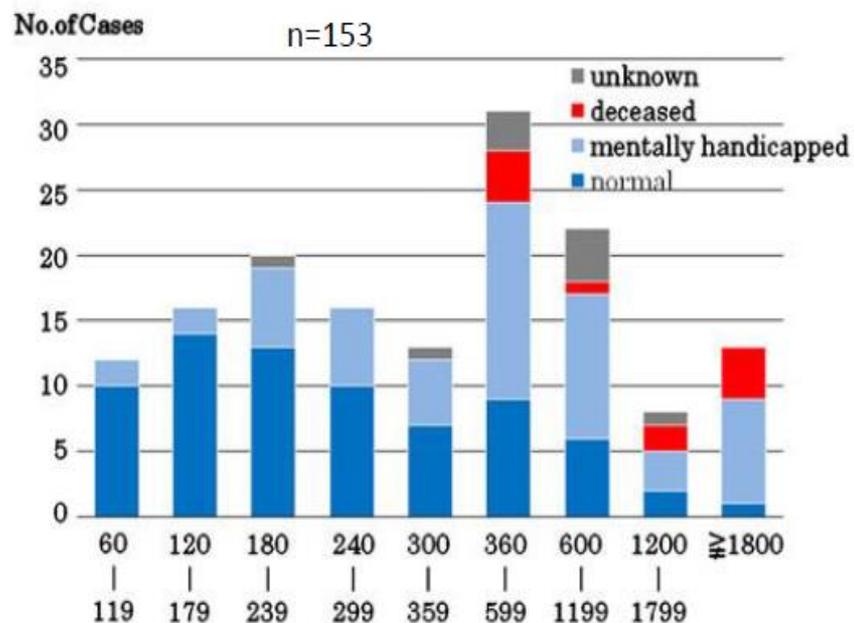
A hiperamoniemia é uma emergência!

Prognóstico está intimamente relacionado com os valores máximos atingidos e essencialmente com a duração do coma

**Não adiar o início do tratamento**

## Prognóstico em relação com valor de amónia máximo inicial

Retrospective survey in Japan; all UCDs; n=177; 1999 – 2009; 77 neonatal onset



- ammonia > 360 µmol/L: only 18/153 patients with normal development (WISC oder WAIS)
- ammonia < 180 µmol/L: marker for good prognosis

- Introdução
- Definição
- Apresentação clínica
- **Diagnóstico diferencial**
- Investigação etiológica
- Notas finais

---

## Doenças Hereditárias do Metabolismo

---

- Defeitos do ciclo da ureia (+++)
- Acidúrias orgânicas
- Defeitos da  $\beta$ -oxidação
- Defeitos de transporte dos intermediários do ciclo da ureia [deficiência de citrina, síndrome hiperornitinemia, homocitrulinúria e hiperamoniemia (HHH), intolerância às proteínas com lisinúria]
- Síndrome hiperinsulinismo-hiperamoniemia
- Deficiência de piruvato carboxilase
- Defeitos do metabolismo da ornitina
- Deficiência da anidrase carbônica
- Defeitos do metabolismo da pirrolina-5-carboxilato, ...

---

## Outras Etiologias

---

### *Período neonatal*

- Asfixia neonatal
- Insuficiência hepática
- Infecção congênita
- Infecção associada a obstrução uretral
- Hiperamoniemia transitória: Ocorre nos recém-nascidos prematuros, com valores de glutamina normais, provavelmente devido à patência do ducto venoso que possibilita *shunt* do sangue portal.

---

### *Crianças e Adultos*

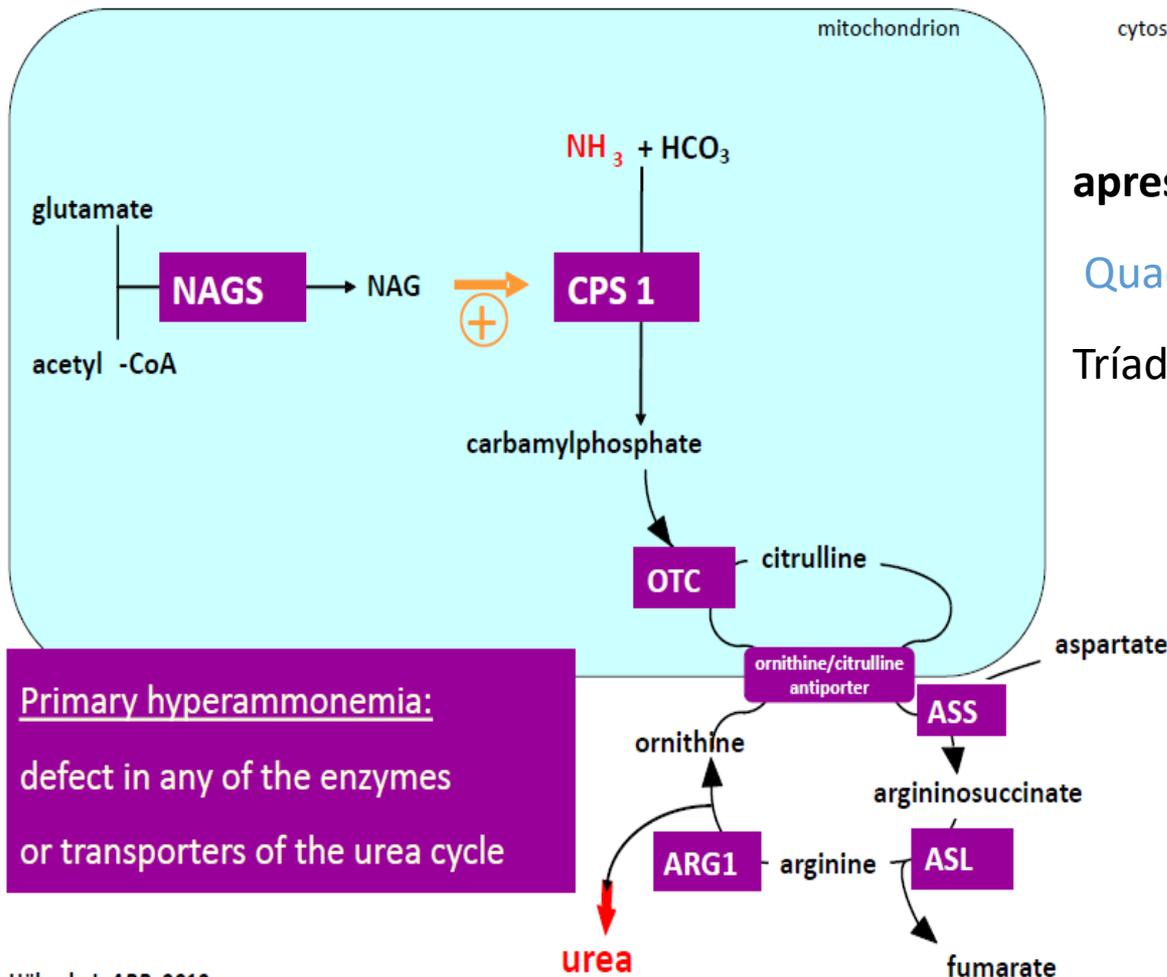
- Insuficiência hepática
- Intoxicação (ex: *Amanita phalloides*)
- Fármacos (ex: valproato de sódio)
- *Shunt* porto-cava
- Síndrome de Reye
- Aumento da produção directa de amónia (ex. tratamento com asparaginase, sobrecrecimento de bactérias urease-positivas, infecções genito-urinárias)
- Catabolismo proteico (ex. mieloma, quimioterapia, terapia com esteróides, trauma, hemorragia gastrointestinal)
- Excesso de suprimento de nitrogénio (ex. nutrição parentérica, irrigação com soluções de glicina após ressecção prostática transuretral)

---

### *Falsos positivos*

- Colheita e transporte inadequados da amostra
  - Processamento tardio da amostra
-

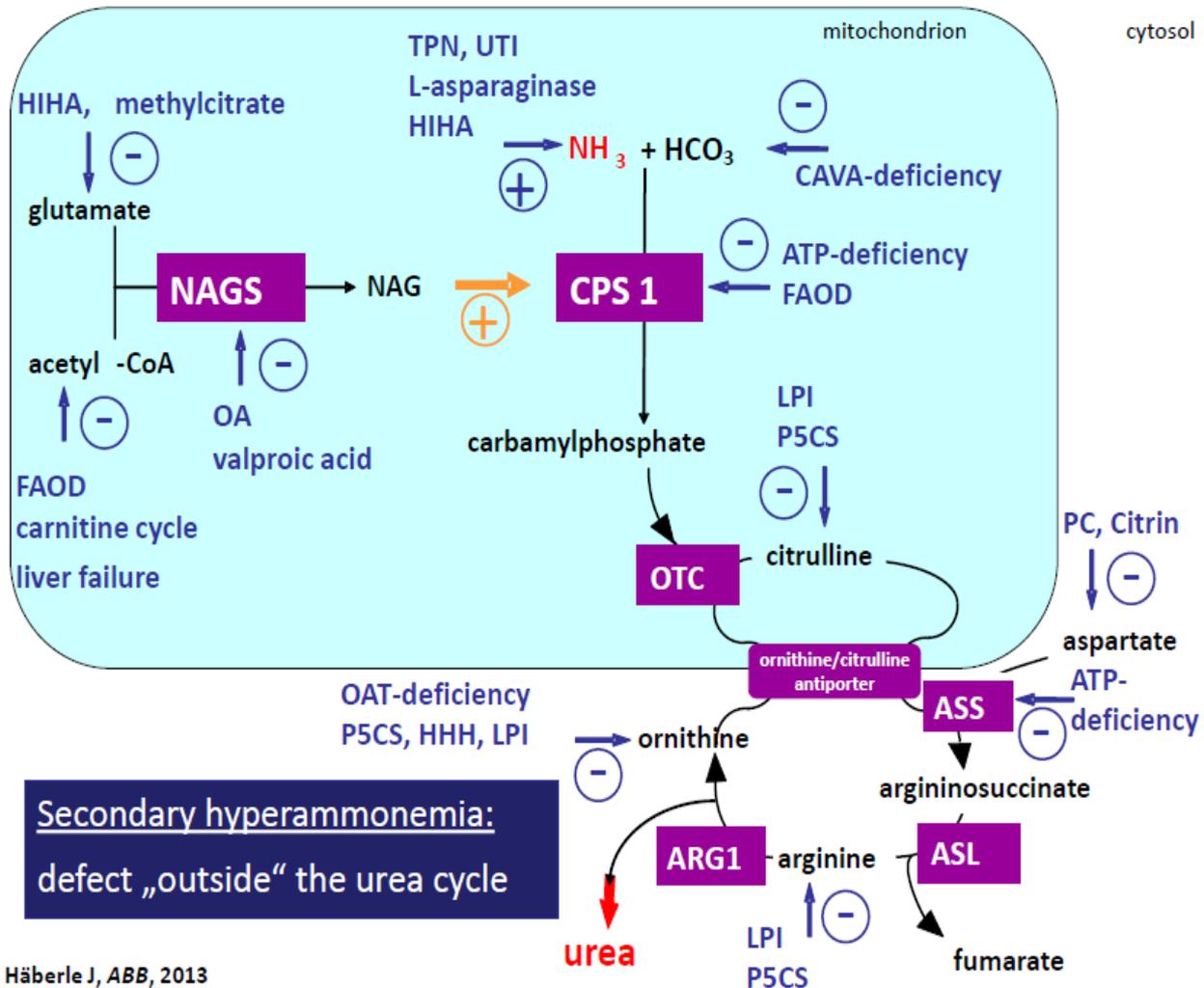
# Hiperamoniémia Primária



apresentação:  
neonatal → adulto  
Quadros “tipo Intoxicação”!

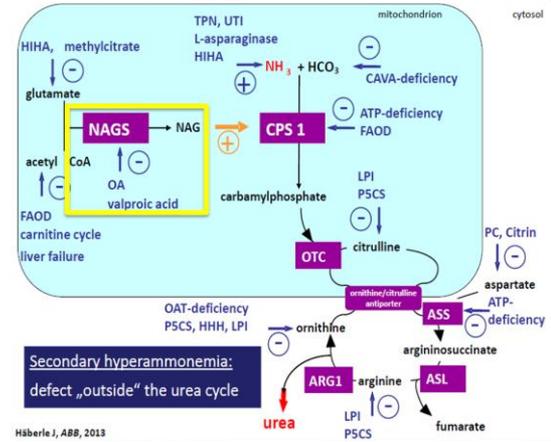
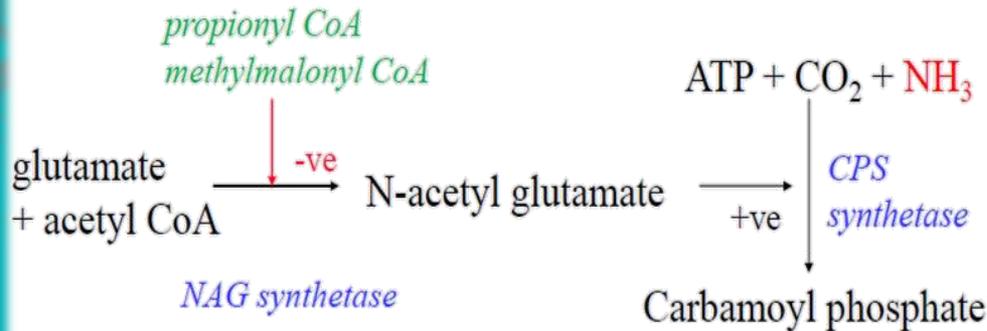
Tríade clássica:  
encefalopatia  
amónia ↑ ↑ ↑  
alcalose respiratória

# Hiperamoniémia Secundária



# Hiperamoniémia Secundária - DHM

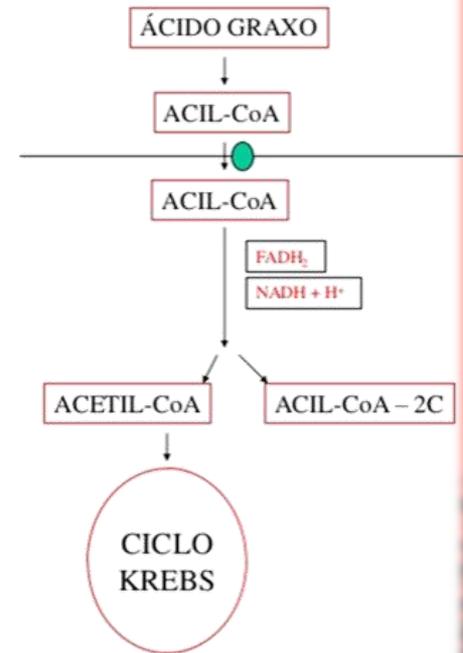
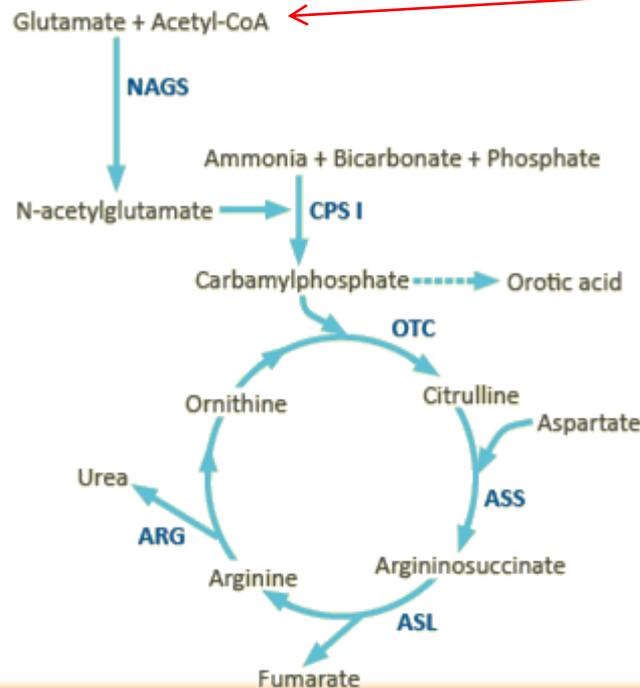
- **Acidúrias orgânicas**
  - Inibição do ciclo da ureia
  - Inibição da NAGS



Acidose Metabólica  
 CETOSE  
 Hiperlactacidemia  
 Pancitopenia  
 Hipocalcemia

# Hiperamoniemia Secundária - DHM

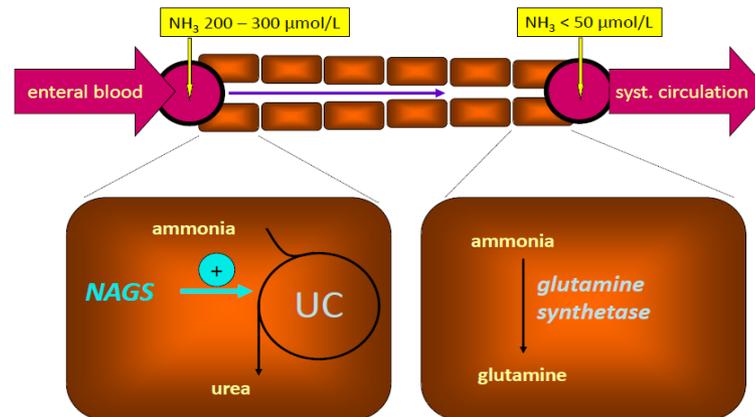
- Defeito da oxidação dos ácidos gordos
- Inibição do ciclo da ureia
- Défice de acetil-CoA



**Hipoglicemia Hipocetótica**  
Disfunção hepática  
Cardiomiopatia  
Rabdomiólise

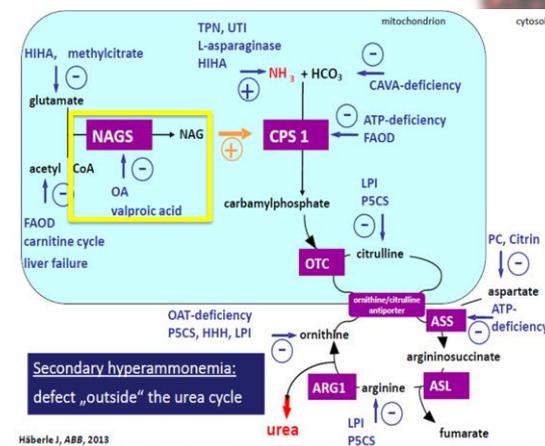
## Hiperamoniemia transitória do recém-nascido

- Prematuros
- Sintomas nas primeiras 24-48h
- Dificuldade respiratória frequente: necessidade de ventilação mecânica
- Amônia pode ser muito elevada
- Estudos metabólicos normais
- Provavelmente devido à patência do ducto venoso que possibilita shunt do sangue portal



# Hiperamoniémia Secundária ao VPA

- A elevação da amónia pode ocorrer em 20 a 50% dos doentes tratados com valproato de sódio.
- Espectro clínico variável:
  - Assintomático → Enxaqueca/Confusão → Convulsões → Coma
- Não existe correlação com os níveis séricos de valproato de sódio.
- Factores que potenciam a ocorrência de hiperamoniémia associada ao VPA:
  - Associação de outros anti-epilépticos: topiramato, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.
  - Dieta rica em proteínas
  - Jejum
  - Défice de carnitina

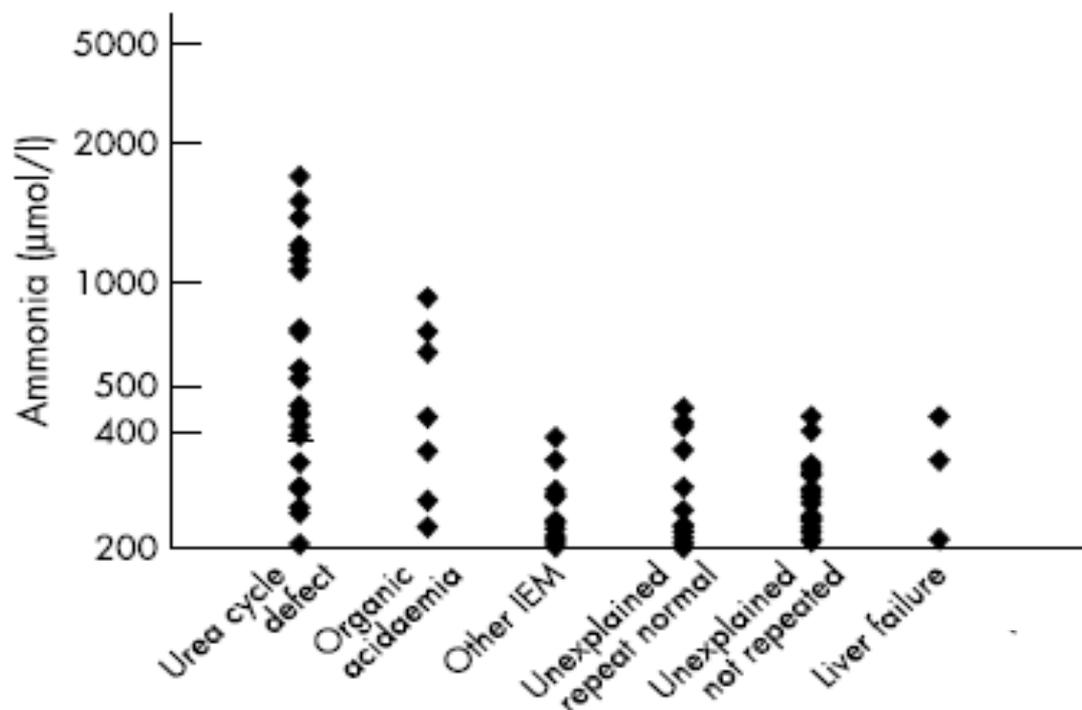


## The significance of a high plasma ammonia value

S L Chow, V Gandhi, S Krywawych, P T Clayton, J V Leonard and A A M Morris

*Arch. Dis. Child.* 2004;89;585-586

doi:10.1136/adc.2003.036236



**Figure 1** Plasma ammonia concentrations by diagnosis. Concentrations have been plotted on a logarithmic scale. IEM, inborn errors of metabolism;

- Introdução
- Definição
- Apresentação clínica
- Diagnóstico diferencial
- **Investigação etiológica**
- Notas Finais

## INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA

- **Determinação analítica de amónia:**
  - Extracção de sangue venoso ou arterial sem garrote
  - Deposição em tubo com EDTA
  - Deve ser transportado em banho de gelo
  - Processado no tempo máximo de 1h (30 minutos em situações de urgência).

**A técnica de colheita incorrecta e o processamento tardio da amostra podem ocasionar falsos positivos.**

# INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA

- **Exames complementares iniciais:**

**Confirmar hiperamoníemia** (condições colheita e processamento)

- **Equilíbrio ácido-base** (Hiato aniónico =  $[Na^+] - [Cl^- + HCO_3^-]$ , N- 7 a 16 mmol/l)
- **Glicose**
- **Corpos cetónicos** (sangue e/ou urina)
- Lactato
- Creatinina, ureia, electrólitos
- AST, ALT, proteínas, albumina, estudo da coagulação
- CK, ácido úrico
- Tira-teste urinária

## INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA

- **Guardar amostras para estudos posteriores:**
  - Sangue: 3 ml de sangue em tubo de heparina-lítio; se não for possível enviar de imediato, centrifugar, separar plasma e congelar.
  - Sangue em papel-filtro (cartão Guthrie): preencher 2-3 círculos.
  - Urina inicial em tubo seco para congelar.

Colheita produtos em crise!  
Antes de qualquer atitude terapêutica

As amostras de produtos biológicos guardadas destinam-se a estudos metabólicos:  
**aminoácidos** (sangue e urina), **ácidos orgânicos** (urina), **ácido orótico** (urina),  
**acilcarnitinas** (sangue em papel-filtro), ...  
que são essenciais para o diagnóstico etiológico definitivo.

# Abordagem Diagnóstica

Parâmetros	Patologia					
	Doença do ciclo da ureia	Acidúria orgânica	Defeito da $\beta$ -oxidação	Síndrome Hiperinsulinismo-hiperamoniémia	Deficiência piruvato carboxilase <sup>g</sup>	Deficiência de anidrase carbónica
Acidose	+/-	+ <sup>e</sup>	+/-	-	+	+
Cetonúria <sup>a</sup>	-	+	-	-	++	++
Hipoglicemia <sup>b</sup>	-	+/-	+	+	+	+/-
↑ Lactato <sup>c</sup>	-	+	+/-	-	+	++
↑ AST e ALT	(+) <sup>d</sup>	-	+	-	+/-	-
↑ CK	-	-	+	-	-	-
↑ Ácido úrico	-	+	+	-	-	-
Citopenia	-	+	-	-	-	-
Perda ponderal	-	+ <sup>f</sup>	-	-	+	-

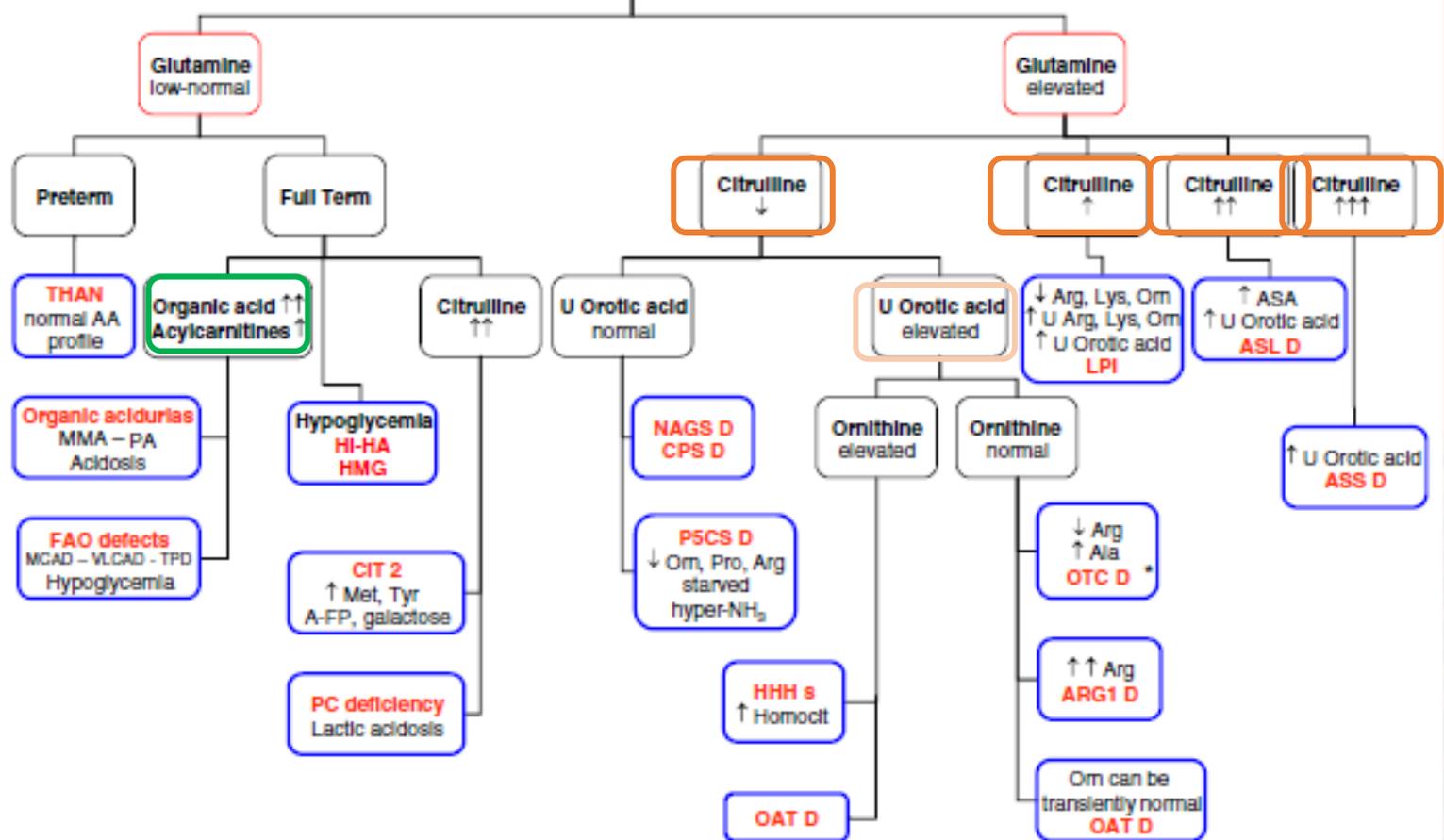
<sup>a</sup> Nos recém-nascidos, a presença de cetonúria (++ ou +++) sugere acidúria orgânica.

<sup>b</sup> Hipoglicemia e hiperamoniémia (“pseudo-Reye”) podem ser manifestações predominantes da acidúria orgânica devida a deficiência de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA líase.

<sup>d</sup> O aumento de AST e de ALT pode estar presente mas não é uma constante nas doenças do ciclo da ureia.

**Alcalose respiratória: presente na fase inicial em 50% dos RN com Doenças do Ciclo da Ureia.**

# Hyperammonemia



# Terapêutica – Hiperamoníemia

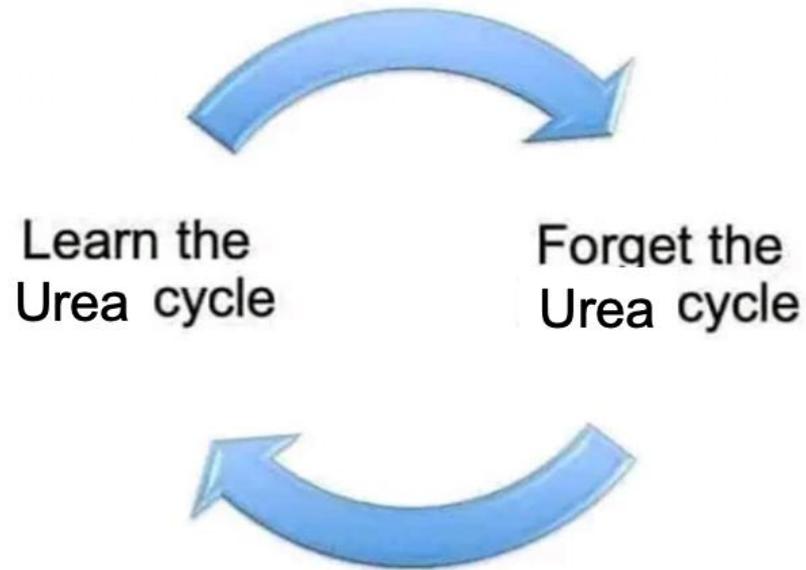
- **Medidas**

- **Suspender o aporte de proteínas e de lipídeos**
- **Infusão de glicose a 10%-12%**
- **Fármacos proibidos:** Valproato de sódio, ácido acetilsalicílico; **com precaução:** fenitoína, fenobarbital, carbamazepina e topiramato
- **Contactar Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo**  
( transferência atempada!)
- ...
- **Monitorizar valor de amónia**
- **Co-factores ( vitaminas, N-Carbamilglutamato, arginina, carnitina)**
- **Depuração amónia : Fármacos ( Quelantes) / depuração extrarenal**

- Notas Finais

A realidade 😊

## The REAL Urea cycle:



## A realidade 😊

**A hiperamoniemia é tóxica.**

**O doseamento de amônia deve fazer parte da rotina de avaliação de situações clínicas com alterações neurológicas inexplicadas .**

**A hiperamoniemia é uma emergência:  
o início do tratamento não deverá ser adiado.**

**Testes simples são importantes para orientação diagnóstica.  
Não esquecer colheitas “em crise”**

**O prognóstico está intimamente relacionado com a duração do coma e os valores máximos atingidos.**



Aumentar o alerta/ Estimular diagnósticos precoces

## Amónia

RN “ sépticos”

RN com alcalose

Sempre que são feitos testes de intoxicação  
se encefalopatia

*...antes de iniciar acyclovir...*

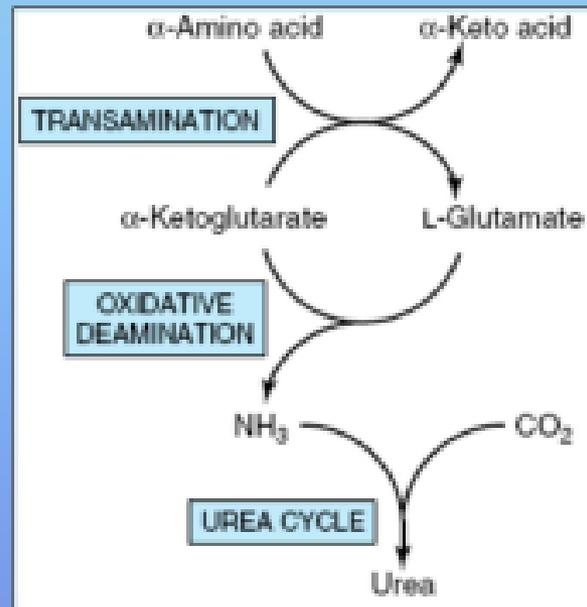
- Obrigada!

esmeralda.rodrigues@hotmail.com



## Destino dos átomos de azoto dos a.a. (biossíntese da ureia)

- 1 - Transaminação
- 2 - Desaminação oxidativa do Glu
- 3 - Transporte do amónio
- 4 - Reações do ciclo da ureia



## Transporte do amónio



Amónia : Tóxica !



