

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V11200825

Hyperammoniamiisk encefalopati hos voksne leversraske

Thomas Kromann Nøhr¹, Peter Lykke Eriksen¹, Allan Lund², Hendrik Vilstrup¹ & Karen Louise Thomsen¹

1) Lever-, Mave- og Tarmsygdomme, Aarhus Universitetshospital, 2) Center for Medfødte Stofskiftesygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2021;183:V11200825

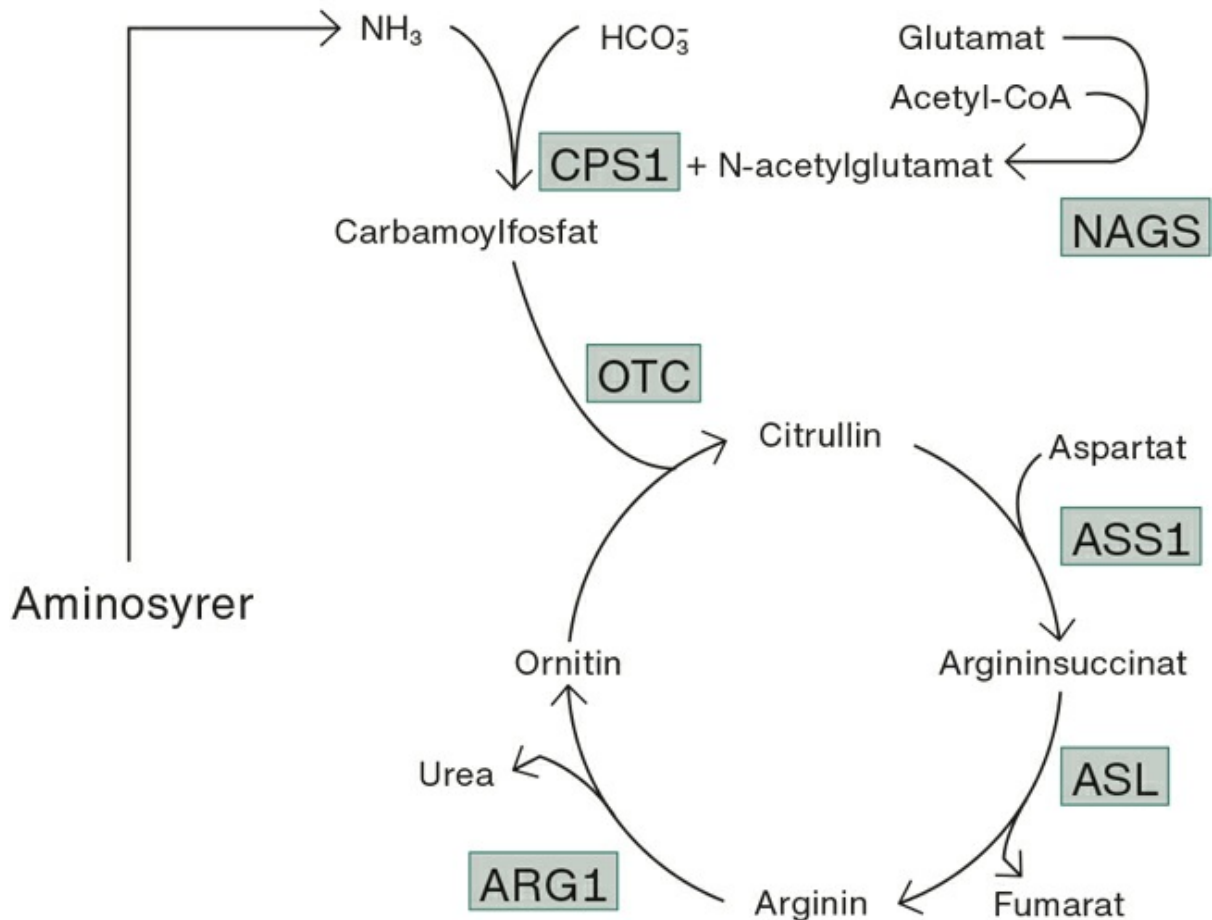
HOVEDBUDSKABER

- Hyperammoniami forekommer også hos leversraske og skyldes medfødte defekter i metabolismen eller erhvervede tilstande.
- Måling af ammoniumniveauet i blod bør overvejes tidligt i udredningen af bevidsthedspåvirkede patienter, hvis der ikke findes anden oplagt årsag.
- I tilfælde af hyperammoniami skal ammoniumreducerende behandling umiddelbart iværksættes.

Hyperammoniamiisk encefalopati (HAE) hos leversraske er karakteriseret ved forhøjet ammoniumkoncentration i blodet og varierende grader af neurologiske og/eller psykiatriske symptomer [1]. Modsat hepatisk encefalopati (HE) skyldes tilstanden ikke svigtende leverfunktion, som det er tilfældet ved akut leversvigt (HE type A) og kronisk leversvigt, herunder levercirrose (HE type C) eller portosystemiske karforbindelser (HE type B) [2]. I en opgørelse af knap 4.000 voksne patienter, der havde hyperammoniami og var indlagt på intensiv afdeling, var 4,5% leversraske, og 71% af disse udviklede encefalopati [3].

PATOFYSIOLOGI OG SYMPTOMER

Ammonium dannes i alle organer som »overskydende« nitrogen efter anvendelsen af aminosyrer i proteinsyntese og energidannelse samt i mindre grad fra nedbrydningen af polyaminer, puriner og pyrimidiner. En stor del ammonium dannes i tarmen, i både tarmepitelets og tarmbakteriernes metabolisme [4]. Ammonium kan genanvendes til syntese af ikkeessentielle aminosyrer og i amiddelen af glutamin. Når disse muligheder er opbrugte, kan en beskeden mængde ammonium udskilles i nyrerne, og langt den største definitive udskillelse sker i leveren i form af urinstofsyntese (**Figur 1**). Processen er irreversibel, og urinstof udskilles via nyrerne. Hyperammoniami skyldes således enten meget stærkt øget produktion af eller langt hyppigere kompromitteret urinstofsyntese. Mekanismen for hyperammoniamiinduceret encefalopati er ikke fuldt klarlagt, men det antages oftest, at ammonium efter passiv passage over blod-hjerne-barrieren øger dannelsen af glutamin i astrocytterne. Glutamin er osmotisk aktivt og fører til opsvulmen af cellerne og sekundære forstyrrelser af neurotransmissionen [6].

FIGUR 1 Urinstofcyklus.

ARG1 = arginase 1; ASL = argininosuccinatlyase; ASS1 = argininosuccinatsyntase 1; CPS1 = carbamoylfosfatsyntase 1; NAGS = N-acetylglutamatsyntase; OTC = ornitintraskarbamylase.

Figuren er adapteret fra [5].

Prognosen for selve encefalopati er god, når ammoniumniveauet falder spontant eller med behandling, men svære forhøjelser kan føre til hjerneødem med risiko for cerebral herniering. Ved mistanke om ammoniuminduceret encefalopati skal der derfor umiddelbart måles venøst P-ammonium for at sikre diagnosen, som er usandsynlig, hvis ammoniumniveauet er normalt, og for at få et indledende indtryk af tilstandens alvor. Hurtig indsats kan være afgørende for at undgå hjerneødem. Anamnesen kan omfatte symptomerne manglende appetit, sløvhed, opkastninger, motoriske forstyrrelser, adfærdændringer, psykiatriske manifestationer og bevidsthedspåvirkning. De kliniske fund spænder, som ved HE, fra lette kognitive forstyrrelser over desorientering, konfusion, bevidstløshed og koma. Der kan optræde asterixis (flapping), ataksi, apraksi og dysartri [7, 8].

Årsager til udvikling af HAE er mangeartede og oftest multifaktorielle. Her giver vi en oversigt over årsager til, samt diagnostik og behandling af HAE hos voksne leverraske personer. Man kan opdele årsagerne i medfødte defekter i metabolismen og erhvervede tilstande.

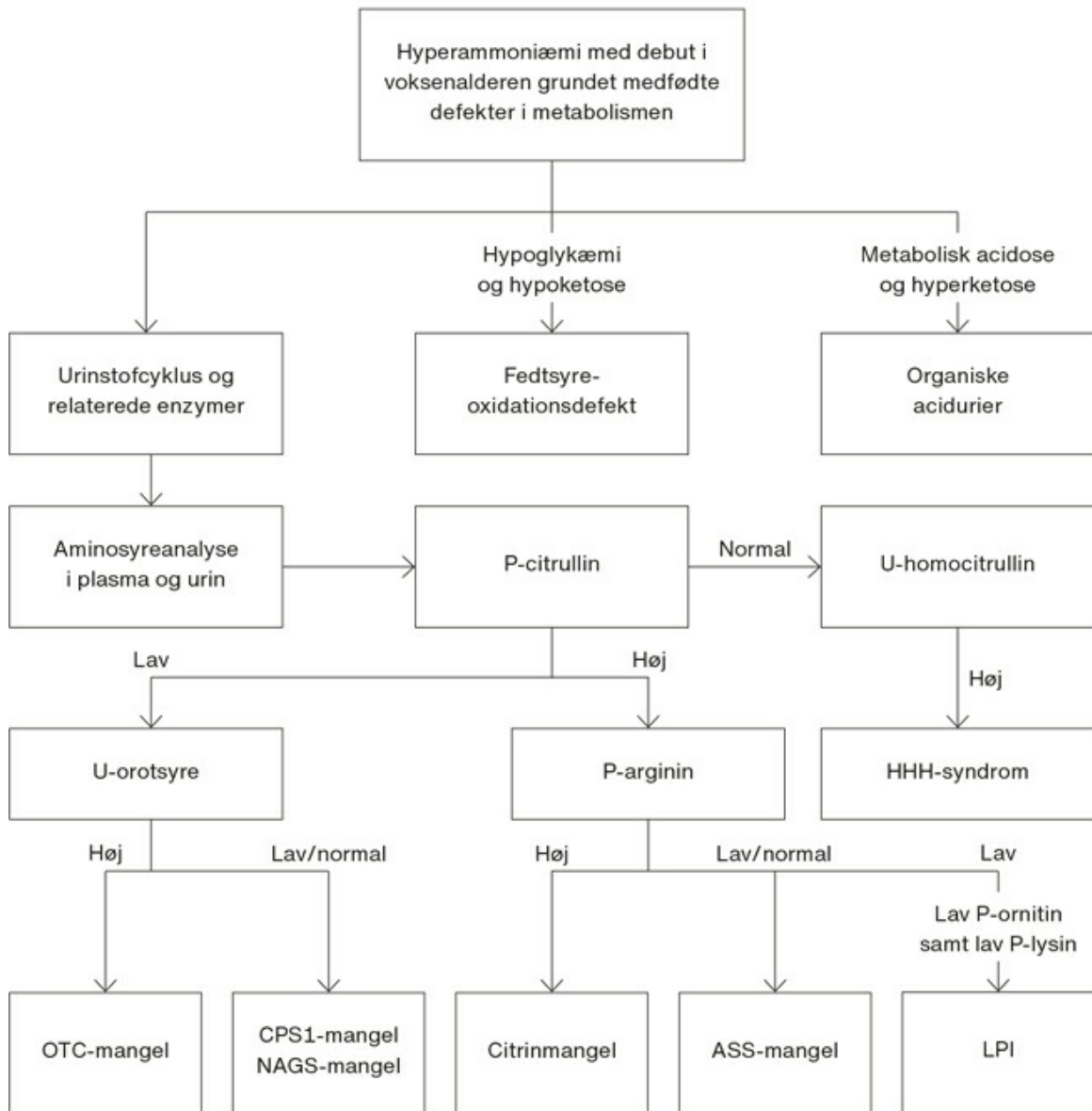
MEDFØDTE DEFEKTER I METABOLISMEN

HAE blandt voksne ses hyppigst ved flere kendte medfødte defekter i metabolismen, som enten er identificeret som led i screeningsprogrammet af nyfødte, eller som giver manifesterede symptomer i neonatalperioden eller de tidlige barneår. Defekterne kan dog også være uerkendte og uventet give HAE senere i livet. Vi gennemgår her de defekter, der kan udløse HAE med debut blandt voksne.

Defekter i urinstofcyklus, relaterede enzymer og membrantransportører

Ved urinstofcyklusdefekter (UCD) forstås defekter i de enzymatiske processer i leveren, der omdanner kvælstofholdige nedbrydningsprodukter, i sidste ende ammonium, til urinstof [4]. Differentiering mellem defekterne fås ved analysering af aminosyrer i plasma og urin (Figur 2). Definitiv genetisk diagnose opnås ved molekylærgenetisk udredning, som også giver mulighed for genetisk rådgivning. Vejledning til læger om håndtering af disse sygdomme kan fås ved kontakt til Center for Medfødte Stofskiftesygdomme (CIMD), Klinisk Genetisk Afdeling og BørneUngeAfdelingen, Rigshospitalet.

FIGURE 2 Udredning af voksne med medfødte defekter i metabolismen.



ASS = argininosuccinatsyntase; CPS1 = karbamoylfosfatsyntase 1; HHH = hyperornitinæmi-hyperammoniæmi-homocitrullinæmi; NAGS = N-acetylglutamatsyntase; LPI = lysinurisk proteinintolerans; OTC = ornitintrans-karbamylase; P = plasma; U = urin.

Urinstofcyklus

UCD er langt de hyppigste, særligt i vestlige lande. Prævalensen varierer geografisk, men er samlet omkring 1:35.000, hvoraf 20% først har sygdomsdebut efter 12-årsalderen, oftest på grund af partielle enzymdefekter [9]. Patienter med sen debut har oftest kroniske forløb med udviklingshæmning, cerebral parese-lignende manifestationer og psykiatriske symptomer, men de kan også være raske personer, som ikke har haft forudgående manifestationer eller enkeltstående eller rekurrense episoder med HAE. Disse »hyperammoniæmiske kriser« er typisk udløst af eksogene faktorer som infektioner og fødsel, men kan også skyldes fejllernæring, vægttab, kirurgi og faste, hvor den katabole tilstand med øget protein nedbrydning giver

øget ammoniumdannelse. Tilsvarende øger stor proteinindtagelse dannelsen af ammonium og kan også udløse HAE. Den sene sygdomsdebut ses oftest ved partiel defekt i urinstofcyklusenzymet ornitintranskarbamylase (OTC). Defekten er X-bunden med en prævalens på 1:56.000 og har stor fænotypisk variation blandt heterozygote kvinder, mens mange hemizygoter mænd har et sværere sygdomsforløb. Mændene har også oftest tidligere sygdomsdebut, men der forekommer ellers tidligere raske mænd over 30 år, der pludselig får debut i hyperammoniæmisk krise.

Sen sygdomsudvikling med forhøjet ammoniumniveau er også beskrevet ved carbamoylfosfatsyntase (CPS1)-defekter, argininosuccinatsyntasemangel (citrullinæmi type 1) [9, 10] og sjældnere ved defekt i dannelsen af N-acetylglutamat, som katalyserer den allosteriske aktivator af CPS1 [11].

Membrantransportører

Defekter i membrantransportører er langt sjældnere end UCD, især i vestlige lande. Citrinproteinet og den mitokondrielle ornitinmembrantransportør er begge vigtige for at sikre substrat til urinstofcyklus. Defekter i dem fører til henholdsvis citrinmangel (citrullinæmi type II) og hyperornitinæmi-hyperammoniæmi-homocitrullinæmi (HHH)-syndromet. Citrinmangel ses hyppigst i den asiatiske befolkning og har hos voksne et typisk HAE-sygdomsbillede med pludseligt indsættende neuropsykiatriske symptomer [12, 13]. HHH-syndromet findes oftest ved udredning af mental udviklingshæmning, tilbagevendende opkastninger, epileptiske anfald og ataksi [14]. Der kan også være andre fejl i aminosyretransportørerne, så urinstofsyntesen ikke kan fungere. Lysinurisk proteinintolerans er en defekt i transporten af de kationiske aminosyrer arginin, ornitin og lysin og kan meget sjældent give sen sygdomsdebut med HAE [15].

Andre metaboliske defekter

Sjældnere kan andre typer af medfødte metaboliske sygdomme, herunder fedtsyreoxidationsdefekter og organiske acidurier også debutere med hyperammoniæmi i voksenalderen [16, 17].

ERHVERVEDE TILSTANDE

Bariatrisk kirurgi

HAE som komplikation til bariatrisk kirurgi er en sjælden, men alvorlig tilstand med 30 tilfælde beskrevet i litteraturen og med en mortalitet på omkring 50%. Patienterne er oftest kvinder og underernærede med mangel på flere mikronæringsstoffer, hvilket kan føre til en reduceret urinstofcyklusfunktion. Her spiller proteinunderernæring og dårlig glukagonstimulering sandsynligvis en rolle, men også mangel på zink, som er en nødvendig kofaktor i urinstofsyntesen, og mangel på karnitin, som sandsynligvis bidrager til aktiviteten af CPS1, kan have en hæmmende virkning [18].

Endvidere har vægttab, faste og fejlnæring i relation til bariatrisk kirurgi vist sig at kunne udløse sen manifestation af de omtalte partielle UCD, med overrepræsentation af kvinder med den X-bundne partielle defekt i *OTC* [8, 19].

Ydermere spiller fedtakkumulering i leveren ved overvægt sandsynligvis en rolle, da funktionen af urinstofsyntesen nedreguleres ved fedtleversygdom [5].

Organtransplantation og infektion

HAE er også beskrevet som komplikation i forbindelse med organtransplantation, særligt hos patienter efter lungetransplantation, hvor HAE er rapporteret hos 3,9%, men også i forbindelse med nyre- og knoglemarvstransplantation. Prognosen er dårlig med en mortalitet på 69%. Infektion med ureaseproducerende bakterier er påvist hos en del af patienterne og er blevet foreslået som en mulig årsag [20], ligesom disse

bakterier også spiller en rolle i udviklingen af HAE hos ikke-transplanterede patienter med urinvejsinfektion, som det er set hos børn og ældre med urinvejsabnormiteter [21].

Epilepsibehandling og anfald

Hyperammoniæmi ses efter både akut overdosering og længerevarende behandling med valproat. Plasmakoncentrationen af valproat korrelerer med ammonium, men der er ikke klare sammenhænge til risikoen for encefalopati. Mekanismen er utilstrækkelig aktivering af CPS1 på grund af nedsat dannelse af dets aktivator N-acetylglutamat.

Risikoen for hyperammoniæmi kan stige ved samtidig behandling med andre antiepileptika. Patienter, som er i valproatbehandling, har ofte epilepsisymptomer, som er svære at skelne fra symptomerne ved HAE [22]. Forbigående hyperammoniæmi kan ses hos patienter efter tonisk-kloniske anfald, oftest hos yngre mænd, og er sandsynligvis udløst af den patologiske muskelaktivitet med proteolyse. Egentlig encefalopati synes ikke at udvikles, men vurderingen er svær på grund af de postiktale symptomer [23].

Kemoterapibehandling

Behandling med fluoropyrimidiner, f.eks. 5-fluorouracil samt de orale prodrugs capecitabin og tegafurm, kan udløse HAE. Symptomerne opstår oftest inden for den første uge efter behandlingsstart. Sarkopeni er observeret hos en stor del af patienterne og er en mulig risikofaktor via lav ammoniumoptagelse i muskler. Risikoen er dosisafhængig og tidligere tiders højdosisbehandling gav anledning til hyppigere tilfælde [24].

Andre medikamenter, der sjældnere er påvist at forårsage HAE, er vist i **Tabel 1** [25-28].

TABEL 1 Årsager til forhøjet ammoniumniveau hos voksne leversraske.

<i>Medfødte defekter i metabolismen</i>
Partielle defekter i urinstofcyklus, relaterede enzymer og membrantransportører:
Ornitintranskarbamylase
Argininosuccinatsyntase
Carbamoylfosfatsyntase
N-acetylglutamatsyntase
HHH-syndrom
Citrinmangel
Lysinurisk proteinintolerans
Defekter i fedtsyreoxidation
Organiske acidurier
<i>Erhvervede årsager</i>
Kirurgi:
Bariatrisk kirurgi
Lungetransplantation
Nyretransplantation
Knoglemarvstransplantation
Refeeding syndrom
Medicin:
Valproat
5-fluoruracil, capecitabin og tegafur
Sjældnere årsager: carbamazepin, asparaginase, sunitinib, oxaliplatin
Kræft:
Myelomatose
Infektion:
Ureaseproducerende bakterier
Epileptisk anfald
HHH = hyperornitinæmi-hyperammoniami-homocitrullinæmi.

Myelomatose

Avancerede stadier af myelomatose, særligt immunglobulin (Ig)-G- og IgA-subtyperne, er beskrevet som årsag til HAE. Ammoniumniveauerne er associeret til sygdomsbyrden, og mekanismen antages at bero på ammoniumproduktion fra de dominerende plasmaceller og plasmacelleinfiltrering i det ellers raske levervæv [29].

Nyresvigt

Akut og kronisk nyresvigt er observeret hos en stor del af leversraske patienter med HAE. Om nyresvigtet i sig

selv er årsag til en forhøjet ammoniumkoncentration eller er et samtidigt tegn på svær sygdom og komorbiditet er uafklaret [3].

BEHANDLING

Akut behandling af hyperammoniæmi uden leversygdom (medfødte og erhvervede tilstande): 1) Stands proteinindtagelse, og giv glukose 10%, 2 ml/kg/time intravenøst for at modvirke katabolisme med nedbrydning af vævsprotein. 2) Påbegynd i samråd med CIMD behandling med ammoniumsænkende medicin, såsom natriumbenzoat, glycerolphenylbutyrat og natriumphenylbutyrat, som ved deres metabolisme fjerner ammonium på andre måder end urinstofsyntese, samt intravenøs L-argininhydrochlorid, som virker katalyserende på urinstofcyklus ved defekter før arginaseenzymet. 3) Hæmodialyse er effektivt og bør overvejes umiddelbart ved ammoniumværdier over 200 µmol/l [6] og anvendes altid ved udtalt encefalopati.

Langtidsbehandling

Langtidsbehandlingen afhænger af den tilgrundliggende årsag. Behandling af de forskellige UCD'er bygger på samme principper som den akutte behandling [6] inklusive diæt med omhyggeligt fulgt proteinrestriktion. De sjældne undtagelser er ved defekt i N-acetylglutamatsyntase, hvor behandling med N-acetylglutamat analogen cargininsyre er essentiel [11] samt citrinmangel, hvor tilskud af mellemkædet triglycerid og restriktion af kulhydrat, her særligt laktoseindtagelse, er central i behandlingen [13].

For de erhvervede tilstande er tiltag, som er vist i Tabel 2, herunder mere specifikke behandlinger, foreslået.

TABEL 2 Langtidsbehandling af erhvervede tilstande af hyperammoniæmisk encefalopati.

Årsag	Behandling
Bariatrisk kirurgi	Diæt med sufficient kalorie- og proteinindtagelse samt essentielle næringsstoffer Lactulose og rifaximin for at reducere produktionen af ammonium i tarmen
Refeeding syndrom	Korrektion af vitaminer og elektrolytter i forbindelse med ernæringsterapi
Organtransplantation	Ingen langtidsbehandling. Akutbehandling som beskrevet i teksten Ved infektion med UPB gives antibiotika
Infektion med UPB	Antibiotika
Valproat	Lactulose Seponering/reduceret dosis
Kemoterapi	Udskydelse af behandling
Myelomatose	Myelomatosetargeteret behandling
Epilepsianfald	Ingen, hurtig normalisering af ammoniumniveau efter endt anfald

UPB = ureaseproducerende bakterier.

PROGNOSE

Hyperammoniæmi i forbindelse med debut af UCD i voksenalderen kan have høj mortalitet: Ud af tre danske familier med debut af OTC i voksenalderen døde to probander. Hyperammoniæmi i forbindelse med transplantation og operation har mortalitetsrater på 50-80% [30], og overordnet for hele gruppen er mortaliteten ca. 30% [3, 30]. Væsentligst for prognosen er hurtig iværksættelse af behandling.

OPSUMMERING

HAE kan forekomme hos leversraske personer med medfødte metaboliske sygdomme eller udløsende erhvervede tilstande, og HAE er derfor en vigtig differentialdiagnose hos bevidsthedspåvirkede patienter, hvor anden årsag ikke findes. Måling af venøst P-ammonium bør overvejes tidligt hos enhver bevidsthedspåvirket patient. Ved hyperammoniæmi skal ammoniumsænkende behandling hurtigt iværksættes. De underliggende og udløsende mekanismer for hyperammoniæmi er oftest et samspil mellem flere faktorer og tager tid samt kræver specialistrådgivning at afklare. Herefter kan man påbegynde behandling af underliggende årsager og evt. give genetisk rådgivning.

Korrespondance Karen Louise Thomsen. E-mail: karethom@rm.dk

Antaget 1. februar 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 29. marts 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V11200825

SUMMARY

Hyperammonaemic encephalopathy in adults without liver diseases

Thomas Kromann Nøhr, Peter Lykke Eriksen, Allan Lund, Hendrik Vilstrup & Karen Louise Thomsen

Ugeskr Læger 2021;183:V11200825

Hyperammonaemic encephalopathy (HAE) in adults in the absence of acute or chronic liver disease is a severe condition caused by inborn errors of metabolism or acquired conditions like bariatric surgery, medications or malignancy as summarised in this review. Metabolic defects are most often caused by partial defects in the urea cycle enzymes demasked by stressors, whereas mechanisms underlying the acquired causes are complex and often multifactorial. Awareness of HAE and knowledge of the causes can help the clinician to deal appropriately with patients presenting with symptoms suggesting HAE and no signs of liver disease.

REFERENCER

1. Laish I, Ben Ari Z. Noncirrhotic hyperammonaemic encephalopathy. *Liver Int* 2011;31:1259-70.
2. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60:715-35.
3. Sakusic A, Sabov M, McCambridge AJ, et al. Features of adult hyperammonemia not due to liver failure in the ICU. *Crit Care Med* 2018;46:897-903.
4. Adeva MM, Souto G, Blanco N, Donapetry C. Ammonium metabolism in humans. *Metabolism* 2012;61:1495-511.
5. Eriksen PL, Vilstrup H, Rigbolt K et al. Non-alcoholic fatty liver disease alters expression of genes governing hepatic nitrogen conversion. *Liver Int* 2019;39:2094-101.
6. Aldridge DR, Tranah EJ, Shawcross DL. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: role of ammonia and systemic inflammation. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5(suppl 1):S7-S20.
7. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision. *J Inher Metab Dis* 2019;42:1192-230.
8. Fenves AZ, Shchelochkov OA, Mehta A. Hyperammonemic syndrome after Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity* 2015;23:746-9.

9. Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr* 2008;97:1420-5.
10. Stepien KM, Geberhiwot T, Hendriksz CJ, Treacy EP. Challenges in diagnosing and managing adult patients with urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis* 2019;42:1136-46.
11. Cavicchi C, Chilleri C, Fioravanti A et al. Late-onset N-acetylglutamate synthase deficiency: report of a paradigmatic adult case presenting with headaches and review of the literature. *Int J Mol Sci* 2018;19:345.
12. Yasuda T, Yamaguchi N, Kobayashi K et al. Identification of two novel mutations in the SLC25A13 gene and detection of seven mutations in 102 patients with adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet* 2000;107:537-45.
13. Hayasaka K, Numakura C. Adult-onset type II citrullinemia: current insights and therapy. *Appl Clin Genet* 2018;11:163-70.
14. Martinelli D, Diodato D, Ponzi E et al. The hyperornithinemia–hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:29.
15. Noguchi A, Nakamura K, Murayama K et al. Clinical and genetic features of lysinuric protein intolerance in Japan. *Pediatr Int* 2016;58:979-83.
16. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:130.
17. Lang TF. Adult presentations of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD). *J Inher Metab Dis* 2009;32:675-83.
18. Limketkai BN, Zucker SD. Hyperammonemic encephalopathy caused by carnitine deficiency. *J Gen Intern Med* 2008;23:210-3.
19. Singh S, Suresh S, McClave SA, Cave M. Treating every needle in the haystack: hyperammonemic encephalopathy and severe malnutrition after bariatric surgery – a case report and review of the literature. *JPEN* 2015;39:977-85.
20. Krutsinger D, Pezzulo A, Blevins AE et al. Idiopathic hyperammonemia after solid organ transplantation: Primarily a lung problem? *Clin Transplant* 2017;31:12957.
21. Clericetti CM, Milani GP, Lava SAG et al. Hyperammonemia associated with distal renal tubular acidosis or urinary tract infection: a systematic review. *Pediatr Nephrol* 2018;33:485-91.
22. Yamamoto Y, Takahashi Y, Suzuki E et al. Risk factors for hyperammonemia associated with valproic acid therapy in adult epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2012;101:202-9.
23. Hung T-Y, Chen C-C, Wang T-L et al. Transient hyperammonemia in seizures: a prospective study. *Epilepsia* 2011;52:2043-9.
24. Mitani S, Kadowaki S, Komori A et al. Acute hyperammonemic encephalopathy after fluoropyrimidine-based chemotherapy: a case series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6874.
25. Auron A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Nephrol* 2012;27:207-22.
26. Nussbaum V, Lubcke N, Findlay R. Hyperammonemia secondary to asparaginase: a case series. *J Oncol Pharm Pract* 2016;22:161-4.
27. Pilanc KN, Elbüken F, Ordu Ç et al. A rare case of sunitinib-induced hyperammonemic encephalopathy and hypothyroidism in metastatic renal cell carcinoma. *Am J Ther* 2016;23:583-7.
28. Ogata T, Satake H, Ogata M et al. Oxaliplatin-induced hyperammonemic encephalopathy in a patient with metastatic pancreatic cancer: a case report. *Case Rep Oncol* 2017;10:885-9.
29. Pham A, Reagan JL, Castillo JJ. Multiple myeloma-induced hyperammonemic encephalopathy: an entity associated with high in-patient mortality. *Leuk Res* 2013;37:1229-32.
30. Stergachis AB, Mogensen KM, Khoury CC et al. A retrospective study of adult patients with noncirrhotic hyperammonemia. *J Inher Metab Dis* 2020;43:1165-72.