

# Hyperammoniëmie & hepato(spleno)megalie

## Klinische kenmerken en behandeling

Chris van der Meijden, fellow kindermetabole ziekten  
ESN-nascholing 31 maart 2023

---

# Disclosure slide

(potentiële) belangenverstremgeling	Geen of zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijven:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sponsoring of onderzoeksgeld</li><li>• Honorarium of andere (financiële) vergoeding</li><li>• Aandeelhouder</li><li>• Andere relatie, namelijk ...</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•</li><li>•</li><li>•</li><li>•</li></ul>

---

# Inhoud

- Hyperammoniëmie: casus & theorie (20min)
  - Algemene introductie en differentiaal diagnose
  - Klinische kenmerken en behandeling UCD
  - Klinische kenmerken en behandeling OZS
- Hepato(spleno)megalie (20min)
  - Algemene introductie en differentiaal diagnose
  - Klinische kenmerken en behandeling LSD
  - Klinische kenmerken en behandeling GSD
- Afsluiting en vragen (5min)

---

# Casus



- Neonaat 5 dagen oud, presentatie op SEH:
  - Lethargisch, grauw, tachycardie, tachypneu, braken, normothermie
  - Lever 1cm palpabel, geen verdere bijzonderheden bij LO
- Bij de eerste evaluatie zijn er geen aanwijzingen voor infectie (of een cor vitium). U denkt sterk aan een 'metabole ziekte'.
- *Wat nu?*

---

# Casus



- Om meer duidelijkheid te krijgen zet u laboratorium onderzoek in
- *Voor welke methode kiest u? En welke bepalingen?*



---

# Casus

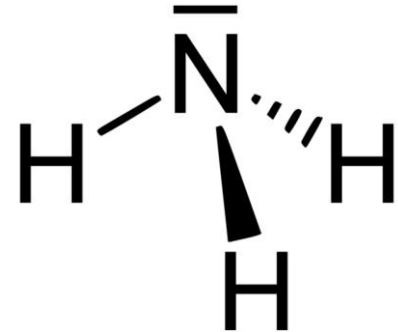


- U onderneemt de volgende stappen:
  - Stop orale intake
  - Plaats infuus in en neem lab af
  - Start glucose 10% i.v: 8-10mg/kg/min
- Lab: bloedgas, glucose, ketonen, lactaat, ammoniak, elektrolyten, CK, NF, LF (incl stolling), VBB, infectieparameters
- Metabole basis diagnostiek: 1ml heparinebloed, 1ml urine
  - Realiseer: niet 100% dekkend, informatie op de aanvraag is belangrijk

---

# Casus

- Het ammoniak wordt bekend; 180umol/l
- *Is hier sprake van een metabole aandoening?*



---

# Hyperammoniëmie - introductie

- Neonaten: normaal <110  $\mu\text{mol/l}$ ; ziek tot 180  $\mu\text{mol/l}$ 
  - Verdacht voor stofwisselingsziekte vanaf 200  $\mu\text{mol/l}$
- Kinderen: normaal <50-80  $\mu\text{mol/l}$ 
  - Verdacht voor stofwisselingsziekte vanaf 100  $\mu\text{mol/l}$
- Afname: veneus, ongestuwd, direct op ijs en direct analyseren
  - Risico vals verhoogde waarden
  - Indien 'perfecte' sample niet lukt; zet toch in en herhaal later



---

# Differentiaal diagnose

- Bij herhaling is het ammoniak doorgestegen naar 240
- *Welke items staan er nu hoog in de differentiaal diagnose?*

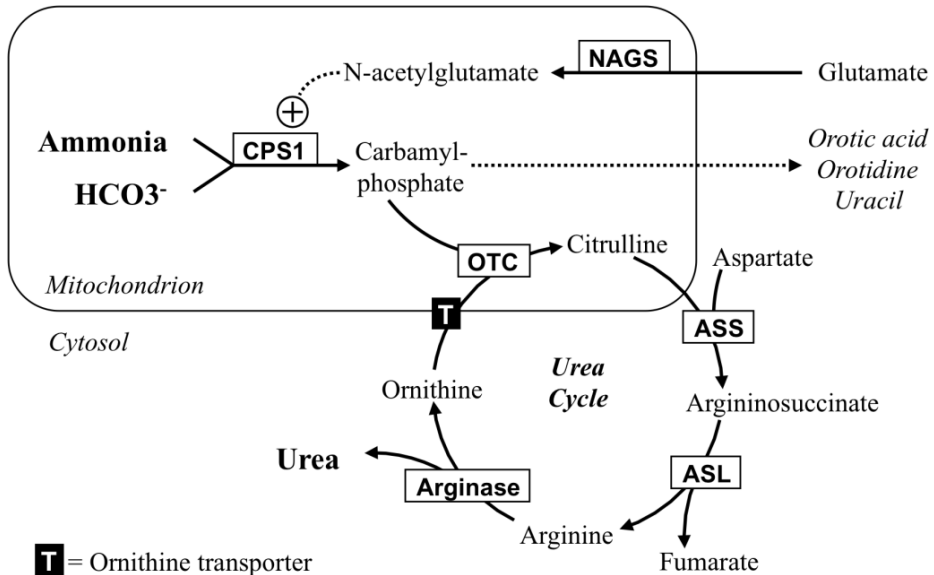


---

# Differentiaal diagnose

- **Ureum cyclus defecten**
- **Organische zuursyndromen**
- HIHA: hyperinsulinisme hyperammoniëmie (glutamate dehydrogenase overactivatie)
- Galactosemie
- Mitochondriële ziekten
- Vetzuuroxidatie stoornissen
- Lever'falen' in bredere zin (infectie, aanlegstoornis, shunting, medicatie, ...)

# Ureum cyclus defecten



- NAGS: N-acetylglutamate synthase deficiëntie
- CPS1: carbamylphosphate synthase 1 deficiëntie
- OTC: ornithine transcarbamylase deficiëntie
- ASS (argininosuccinate synthase): citrullinemie type 1
- ASL: argininosuccinate lyase deficiëntie
- Arginase: argininemie
- Ornithine transporter (ORC1): HHH syndroom (hyperammoniëmie, hyperornithinemie, homocitrullinurie)
- Citrullinemie type 2 (glutamate-aspartate pomp)
- Hyperinsulinemie - Hyperammoniëmie syndroom (glutamate dehydrogenase overactivatie)

---

# Klinische kenmerken



- *Wat verwacht u te zien bij een neonaat met metabole ontregeling op basis van een ureum cyclus defect?*
- A/B:
- C:
- D:
- E:

---

# Klinische kenmerken



- *Wat verwacht u te zien bij een neonaat met metabole ontregeling op basis van een ureum cyclus defect?*
- A/B: hyper/hypoventilatie, metabole alkalose
- C: *afwijkingen passend bij de mate van ziek zijn*
- D: lethargie, insulten, encefalopathie, hypotonie, areflexie, intracraniële bloeding
- E: temperatuur instabiliteit, voedingsproblemen, braken
- Symptomen na enkele dagen, snel progressief
- Soms stollingsstoornissen bij acuut lever falen (CPS1/OTC)

---

# Klinische kenmerken

- Kind
  - Failure to thrive, voedingsproblemen, braken, episoden met encefalopathie, ataxie en insulten
- Adolescent
  - Chronische neurologische/psychiatrische symptomen, episoden met lethargie, encefalopathie (m.n. na veel eiwit/stress)

---

# Behandeling - acuut



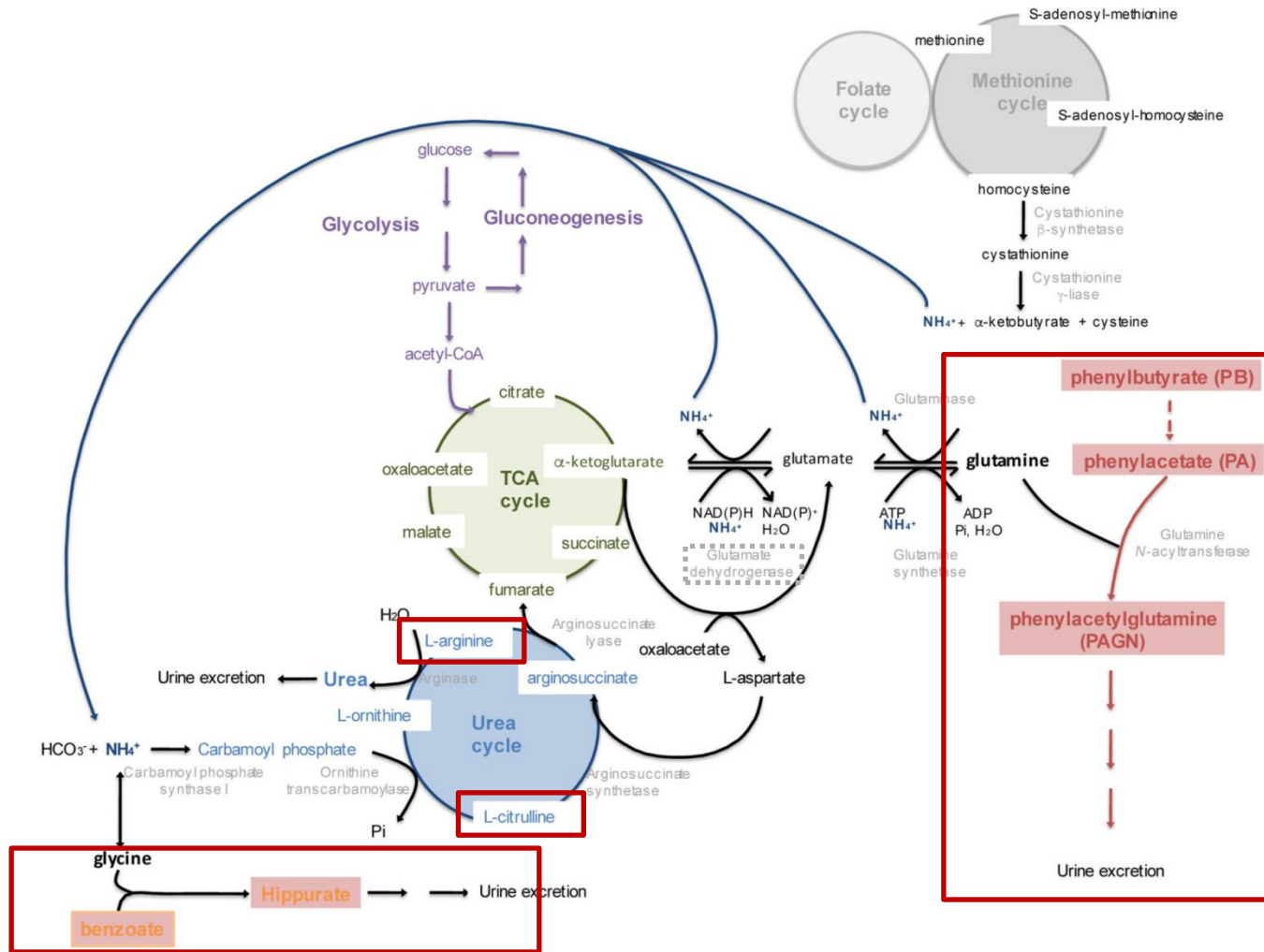
- *Wat zijn de eerste stappen van de behandeling in de acute setting?*

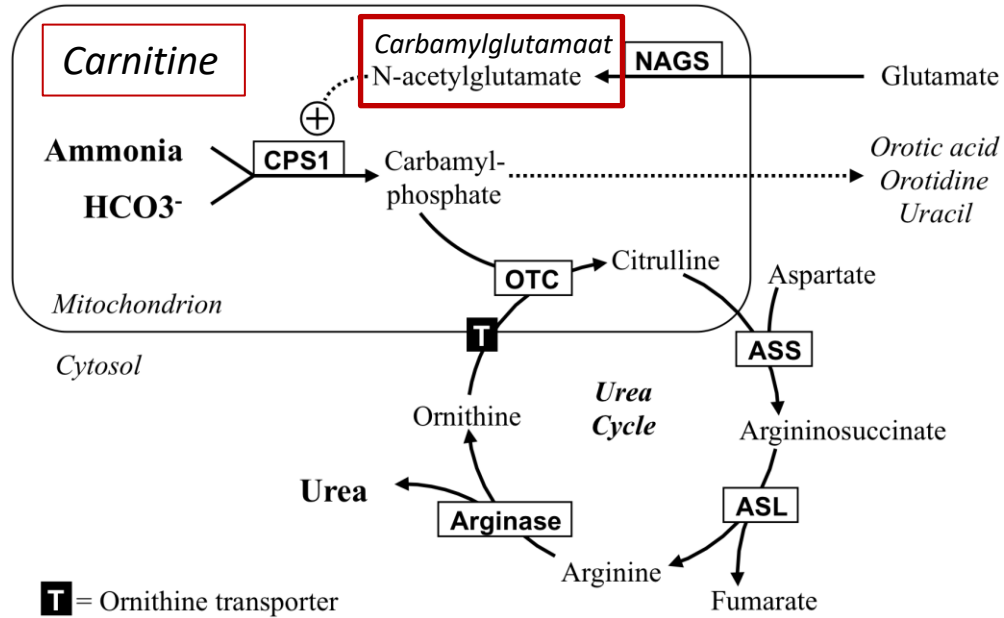
---

# Behandeling - acuut

- Stop eiwit intake
- Voorkom katabolisme eigen eiwit -> start glucose
- Overleg metabool kinderarts
  
- Vervolg stappen:
  - Reduceer ammoniak: natrium-benzoaat, natrium-fenylbutyraat, (carbamyglutamate). Overweeg hemodiafiltratie tijdig
  - Vul UC intermediairen aan: arginine/(citrulline); suppleer carnitine
  - Ondersteun renale klaring dmv ruim vocht
  - Frequente lab controles







---

# Organischzuur syndromen



- Klinische presentatie lijkt op die van een UCD
- Neonataal: enkele dagen post partum sepsis-like beeld
  - Braken, voedingsproblemen, dehydratie, gewichtsverlies
  - Verminderd bewustzijn, hypothermie, hypotonie, insulten, coma
- Late onset (>28d PP, meestal voor 3<sup>e</sup> jaar)
  - Acute metabole crisis met braken, dehydratie, etc (idem neonataal)
  - Uitgelokt door combinatie eiwit inname, infecties/ ziekte
- *Wat verwacht u in het lab van een dergelijke patiënt? Wat is het verschil met een UCD?*

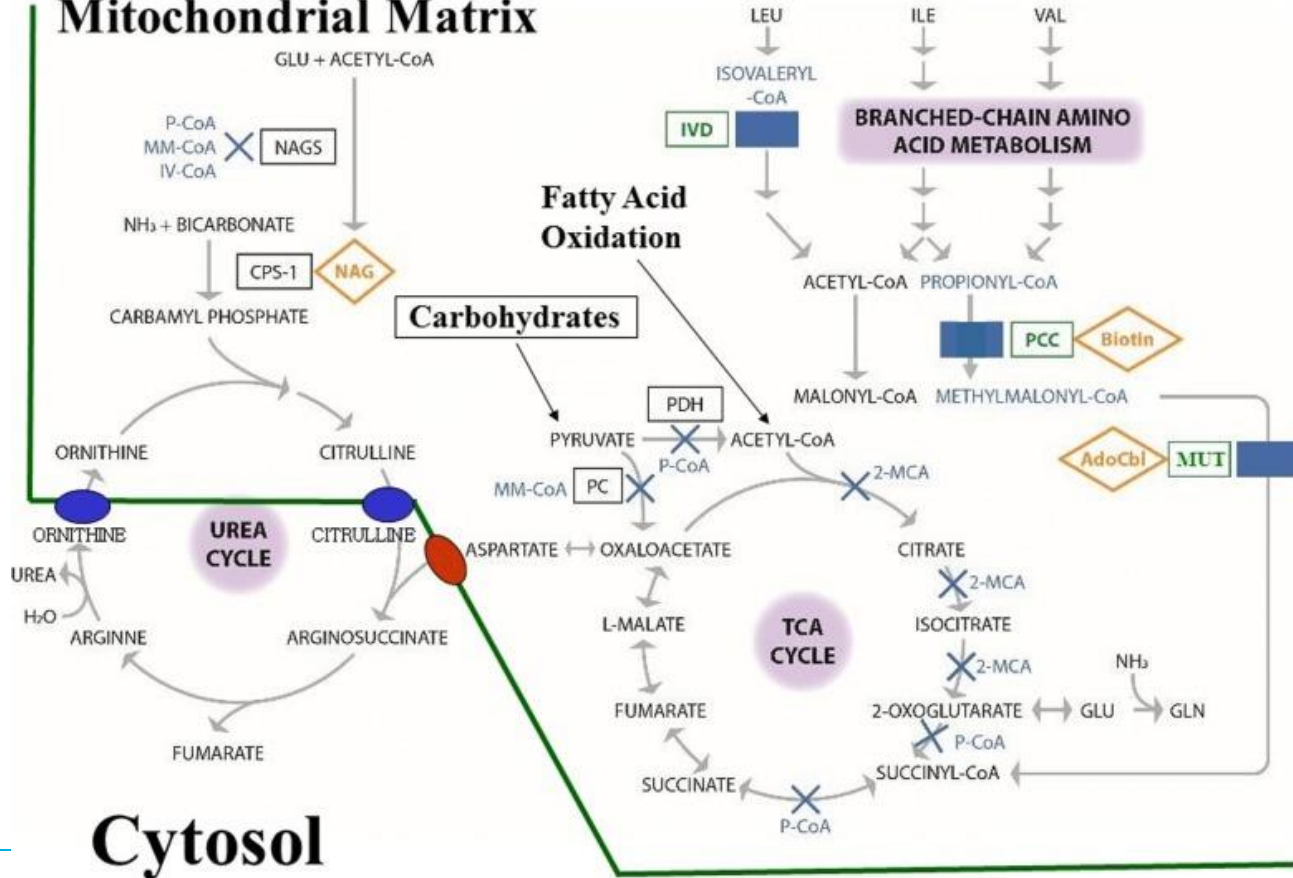
---

# Organischzuur syndromen



- Laboratorium: pancytopenie, high-anion gap metabole acidose, hyperammoniemie, hypoglycemie, verhoogd lactaat en ketonen
- *Waarom verhoogd ammoniak (en hypoglycemie)? Het gaat immers om organische zuren!*

# Mitochondrial Matrix



# Behandeling - acuut

- Basis lijkt op UCD, maar subtiele verschillen!
- Carnitine: scavenger toxische metabolieten
- Geen natrium-fenylbutyraat ivm verlaging glutamine/glutamaat ratio
- Carbamylglutamaat meer op de voorgrond

Niet-gediagnosticeerde patiënt	
Ammoniak > limiet normaal	<ul style="list-style-type: none"><li>Stop eiwitname</li><li>Geef i.v. glucose ± insuline om katabolisme te stoppen</li><li>Bepaal ammoniak elke 3 uur</li></ul>
Ammoniak 100-250 $\mu\text{mol/l}$	<ul style="list-style-type: none"><li>Geef carbamylglutamaat, carnitine, vitamine B12 en biotine</li><li>Geef i.v. arginine en natriumbenzoaat</li></ul>
Ammoniak 250-500 $\mu\text{mol/l}$	<ul style="list-style-type: none"><li>Bereid extracorporale detoxificatie voor</li><li>Start extracorporale detoxificatie indien geen snelle daling in 3-6 uur</li></ul>
Ammoniak 500-1000 $\mu\text{mol/l}$	<ul style="list-style-type: none"><li>Start extracorporale detoxificatie direct</li></ul>
Ammoniak >1000 $\mu\text{mol/l}$	<ul style="list-style-type: none"><li>Bespreek prognose; beslissen continueren of start palliatie</li></ul>

---

# Casus



- U wordt gebeld door de moeder van een bekende PA patiënt van 5 jaar:
  - Tweemaal gebrakt, goede conditie
- *Wat zijn uw vervolgstappen?*
- *En als het verhaal als volgt is?*
  - Sinds 2 dagen braken en koorts, hele gezin ziek
  - Sinds vandaag snelle ademhaling en meer sloom

# Casus

- Zoek het noodplan!
- Bij ernstige ontregeling
  - Stop eiwit intake, voorkom katabolisme
  - Hoog carnitine op, verlaag ammoniak
  - Lab: ammoniak/glucose (freq), bloedgas, lactaat, elektrolyten, infectiewaarden en nierfunctie
- Bij matige ontregeling
  - Verminder eiwit intake conform persoonlijk dieet plan

	Bekende PA-patiënt
Ammoniak > limiet normaal	Stop eiwitname
	Geef i.v. glucose ± insuline om katabolisme te stoppen
	Bepaal ammoniak elke 3 uur
	Geef carnitine 200 mg/kg/dag
Ammoniak 100-250 $\mu\text{mol/l}$	⊕ Geef i.v. natriumbenzoaat
	⊕ Overweeg carbamylglutamaat
Ammoniak 250-500 $\mu\text{mol/l}$	⊕ Overweeg extracorporale detoxificatie afhankelijk van prognose
Ammoniak 500-1000 $\mu\text{mol/l}$	
Ammoniak >1000 $\mu\text{mol/l}$	



---

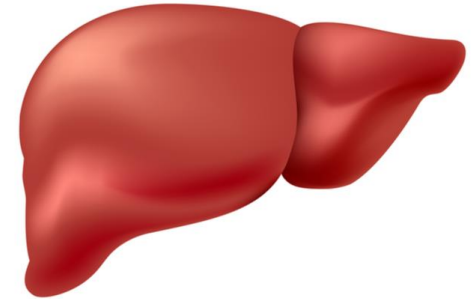
# Behandeling - lange termijn

- Beide:
  - Voorkom katabolisme en limiteer eiwit intake => dieet!
  - Ammoniak scavengers, geen medicatie die UC/mito functie remt
  - Vul depleties aan (UC: citrulline/arginine, beide carnitine)
  - Neurologische uitkomst wisselend
- UCD
  - Overweeg lactulose / levertransplantatie
- OA
  - Overweeg SDD

---

# Hepato(spleno)megalie

- Er komt een jongen van 3 jaar op het spreekuur in verband met een anemie en trombocytopenie. Bij lichamelijk onderzoek valt een hepatosplenomegalie op en is er een achterstand van de lengtegroei
- *Wat is uw differentiaal diagnose en vervolg stappen?*



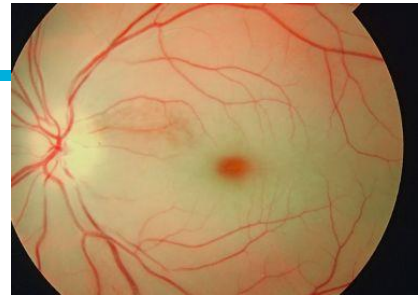
---

# Differentiaal diagnose

- De differentiaal diagnose is breed!
  - Infectieziekten, auto-immuun ziekten, endocrien, hematologisch of oncologisch, (chronische) leverziekte, ziekten van de galwegen, cardiaal, vasculair, etc
- Metabool
  - Lysosomale/peroxisomale stapelingsziekte
  - Glycogeen stapelingsziekte
  - Mitochondriële ziekte
  - Glycosyleringsziekten
  - Overig: Wilson, glucose metabolisme, UCD, OZS, ...

---

# Vraag

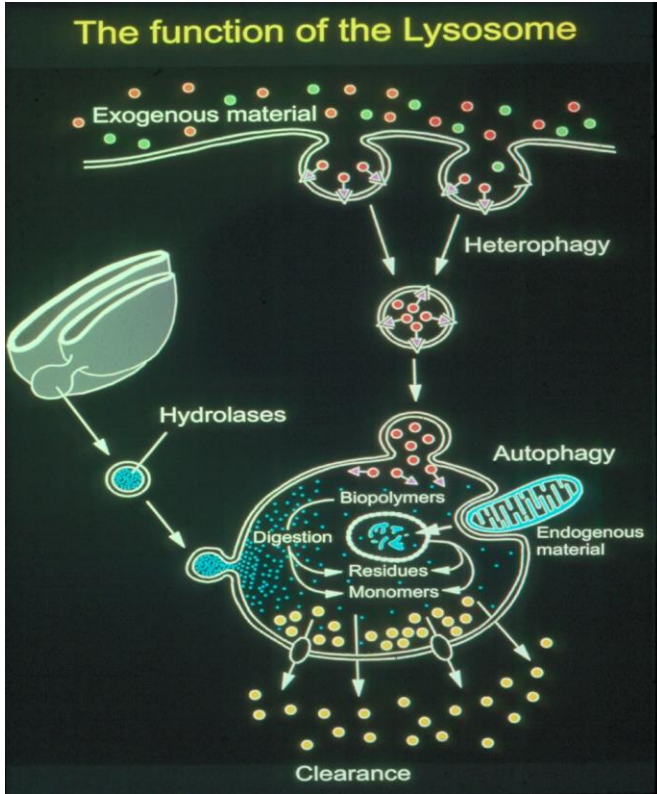


- *Welke bevindingen maken u beducht op een lysosomale stapelingsziekte?*
- Breed scala (onset) symptomen; progressief over de tijd
- Hydrops foetalis
- Grof gelaat
- Organen: cardiomyopathie, hepatosplenomegalie
- Botten: dysosthose
- CZS: gegeneraliseerde ontwikkelingsachterstand, cherry red spot

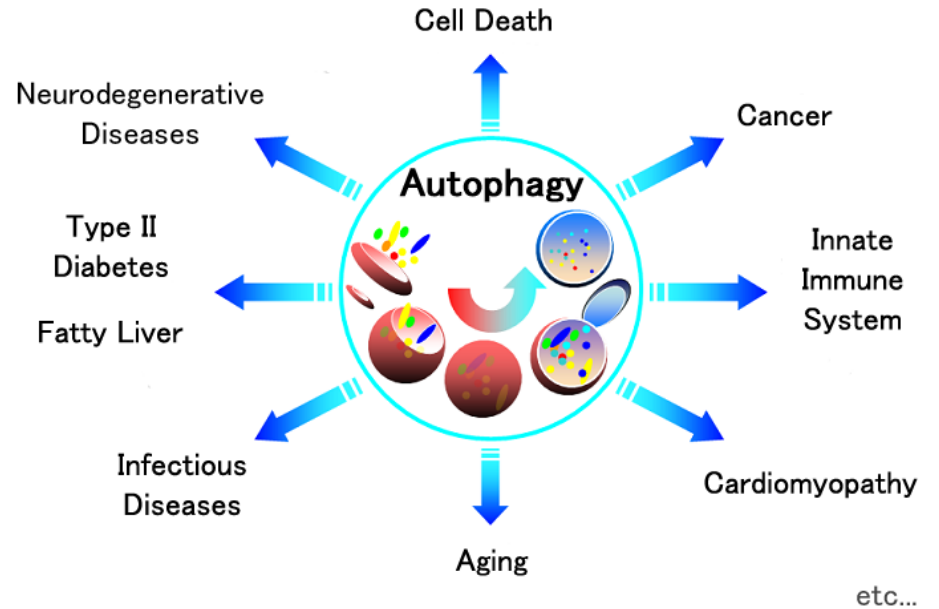
---

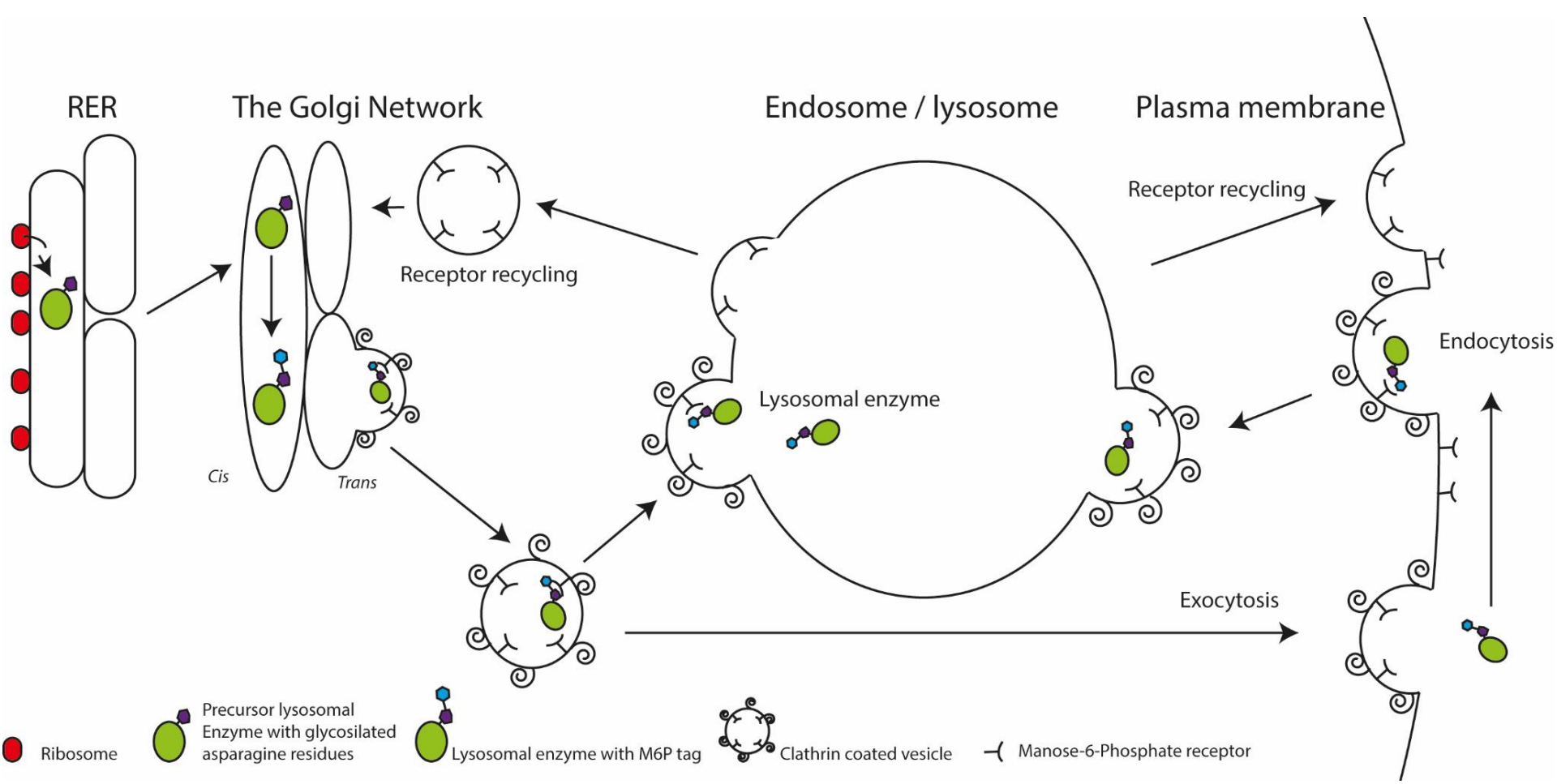
# Lysosomale stapelingsziekten

- > 50 verschillende aandoeningen
- Incidentie lysosomale stapelingsziekten: 1:5000
- Meestal autosomaal recessief; enkele X-gebonden (Hunter)
- Elke ziekte presenteert zich als een spectrum van aandoeningen
  - Ernstig tot mild, op elke leeftijd (kind-volwassen)
  - Meerdere organen kunnen aangedaan zijn
  - Progressief



## Pathological and Physiological Functions of Autophagy





---

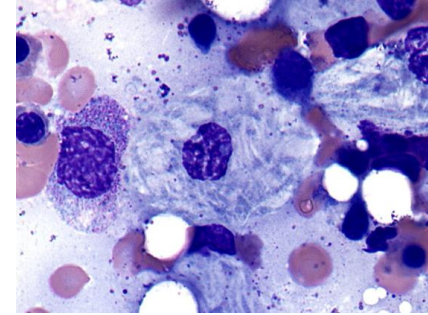
# Hepatosplenomegalie en LSD

- Niet elke LSD leidt to hepato(spleno)megalie
  - Mucolipidosen/ mucopolysaccharidosen
  - Glycoproteïnosën
  - Sphingolipidosen: Gaucher, Niemann-Pick A/B
    - Krabbe, Fabri niet
  - Lysosomale transportdefecten (Niemann-Pick C)
  - Lysosomale membraan defecten (LAMP2)

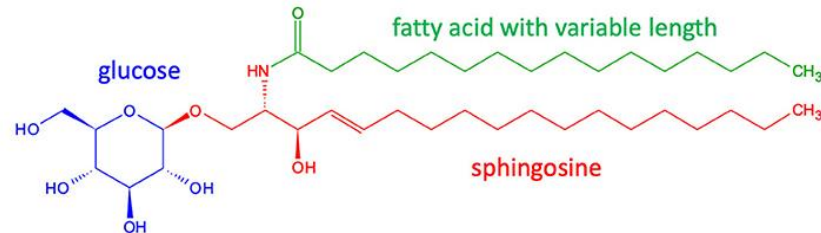


# Gaucher

- Incidentie 1:50-100.000 (Ashkenazi Joden 1:850)
- Glucocerebrosidase (1q21) ~ 300 mutaties
  - Stapeling Glucocerebroside en Glucosfingosine
  - Diagnosis obv dried blood spot / DNA onderzoek
  - PA: Gaucher cellen in beenmerg (macrofagen)



A



# Gaucher

- Type 1 (90%):
  - Non-neuropathisch, breed spectrum
  - **Anemie, trombocytopenie, hepatosplenomegalie, botpijn, groeiachterstand, diverse botafwijkingen (Erlenmeyer fles)**
- Type 2: acuut neuropatisch (kort na de geboorte)
  - Hersenstam dysfunctie, retroflexie nek, hypertonie, convulsies, apnoe
  - Overleving max 2 jaar
- Type 3: subacuut neuropatisch
  - Heterogeen beloop, myoclonus, dementie, supra nucleaire horizontale beperking oogbeweging

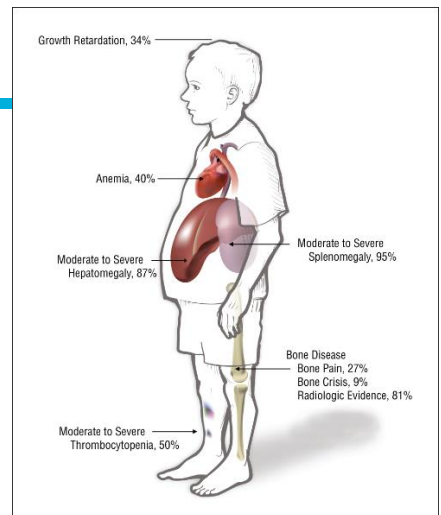


Figure 6.2 Massive splenomegaly reaching into the true pelvis in a 20-year-old female with a slightly erratic history of enzyme replacement therapy since age 4 years.



Figure 6.4 Osteopenia in the femur.



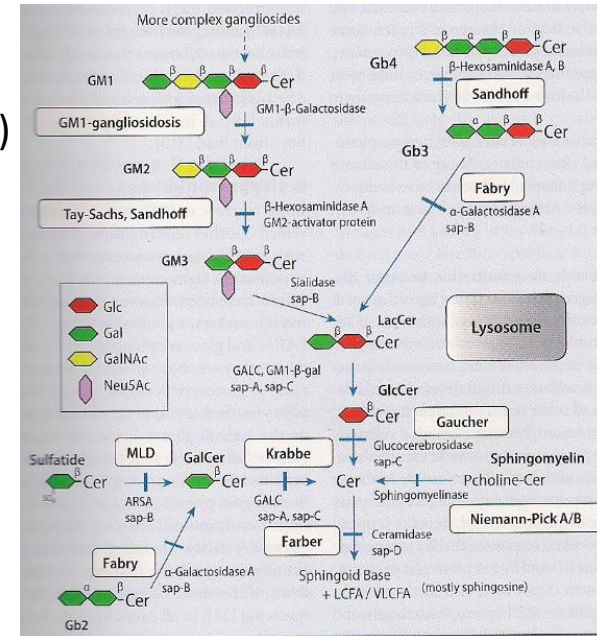
Figure 6.3 Erlenmeyer flask deformity.



Figure 6.5 Pathological fractures.

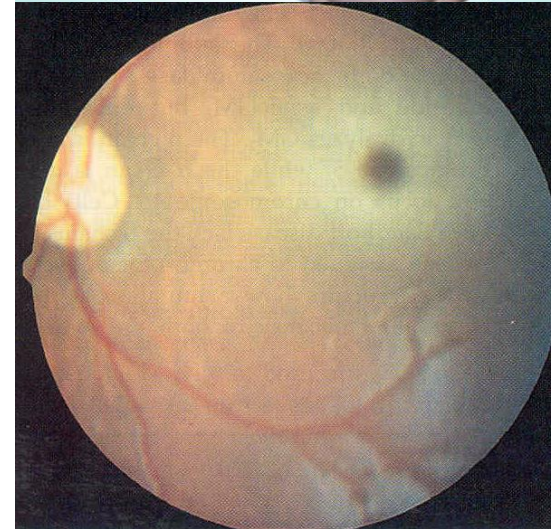
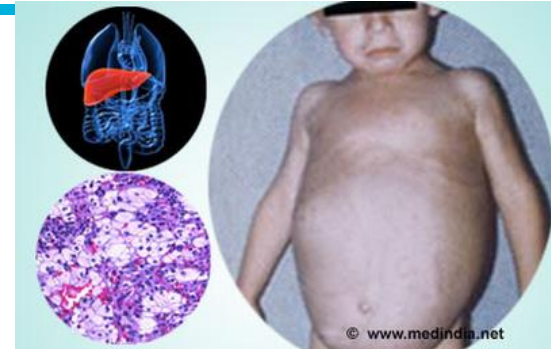
# Niemann-Pick A en B

- Incidentie 0.5:100.000 (Ashkenazi Joden 2-3:100.000)
- Acid Sphingomyelinase (ASM) deficiëntie (SMPD1 Gen op 11p15)
  - Stapeling Sphingomyelin (component cel membraan)
  - Afwijkingen cel membraan: cell signaling, receptor functie, transport mechanismen, etc
- Secundaire accumulatie lipiden; foam cells
- Primair aangedaan: lever, milt en longen
- Breed fenotype door imprinting en variatie in immuun response longen



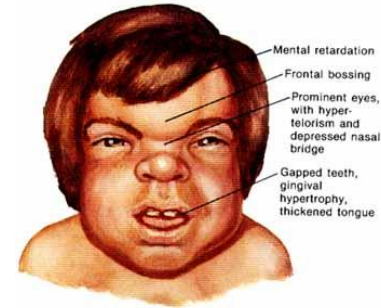
# Niemann-Pick A en B

- Type A (klassiek)
  - Eerste weken: braken/diarree eerste weken, hierna FTT
  - Prominente hepatosplenomegalie en lymfadenopathie
  - Hypotonie, verlies mijlpalen, PMR, cherry red spot
  - Maximale levensverwachting 1.5-3 jaar
- Type B: chronisch, non-neuropathisch
  - Grote variatie
  - Hepatosplenomegalie tijdens kinderleeftijd, soms levercirrose
  - Interstitiële afwijkingen van de long (↓ longfunctie)
  - Vertraagde groei, normale levensduur

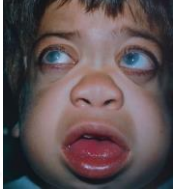
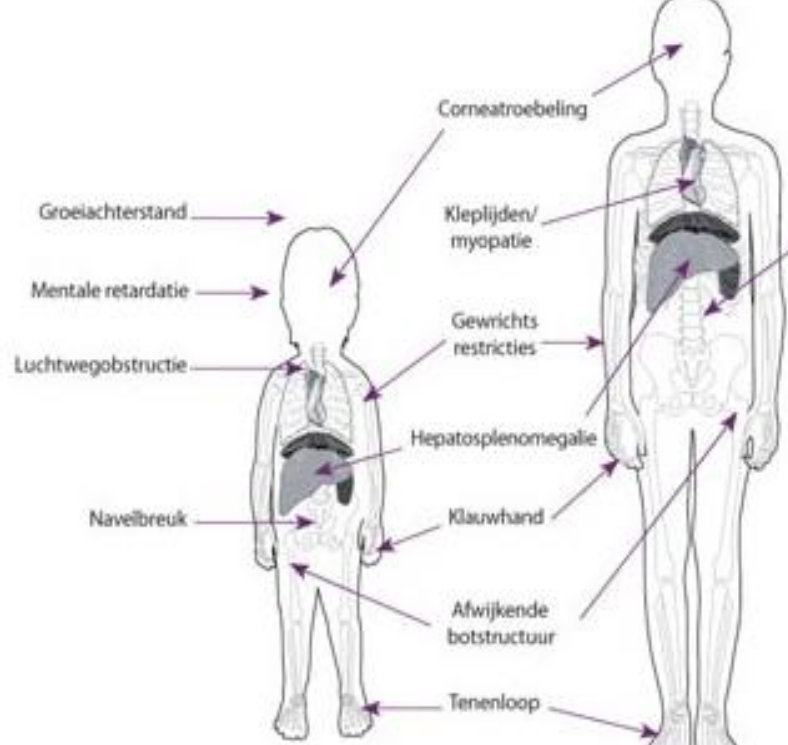


# Mucopolysaccharidoses

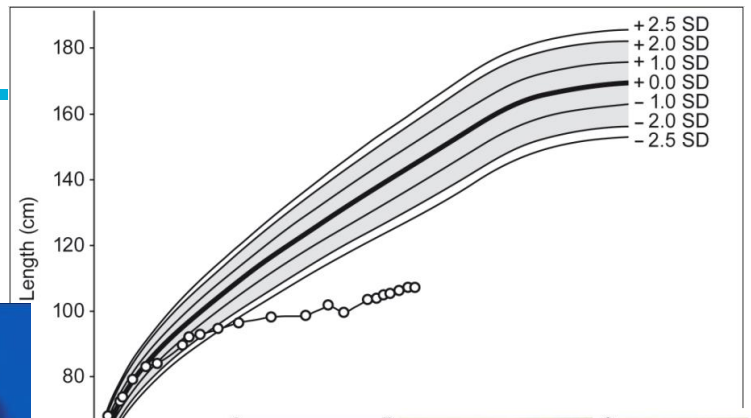
- Groepsincidentie 1:22.000
  - MPS 2 meest voorkomend. Hierna 3 en 1
  - MPS 6 founder effect in Brazilië
- MPS 2 X-linked, rest autosomaal recessief
- Diagnose wordt vaak gemist
  - Klinisch beeld meestal duidelijk tussen leeftijd 2-4 jaar
- Heterogene progressieve multisysteem ziekten
  - Visceraal fenotype (MPS I, II, VI, VII)
  - Primair skelet fenotype (MPS IV)
  - Neurodegeneratief fenotype (MPS III)







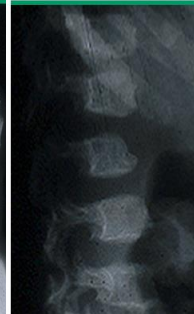
Scoliose  
Lordose



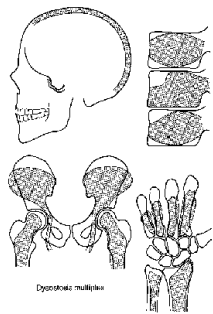
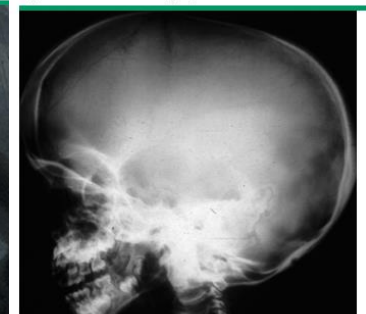
Dysostosis metacarpal



Dysostosis lumbar vertebrae



Dysostosis skull radiograph



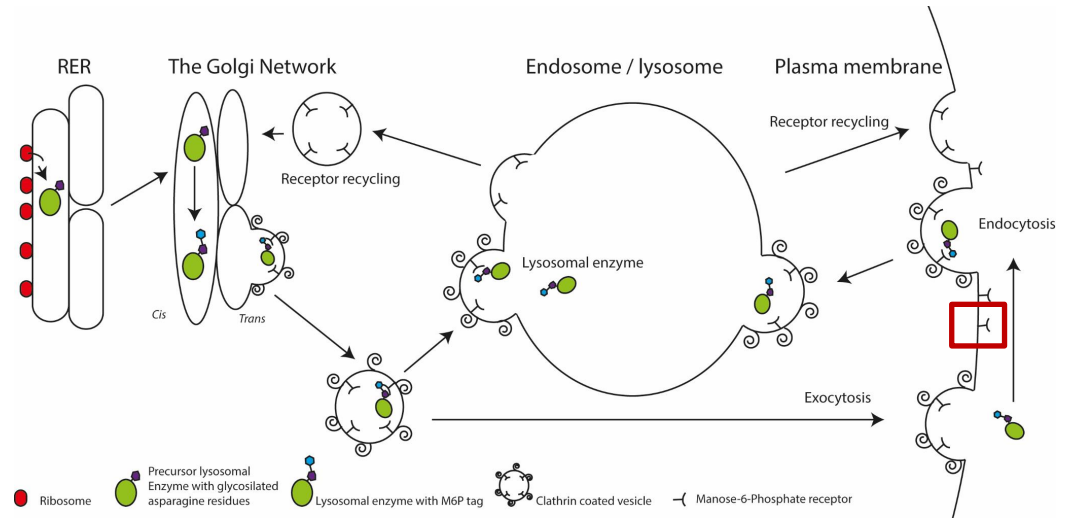
---

# Behandelingen LSD

- *Welke behandelingen zijn er eigenlijk beschikbaar?*

# Behandeling LSD

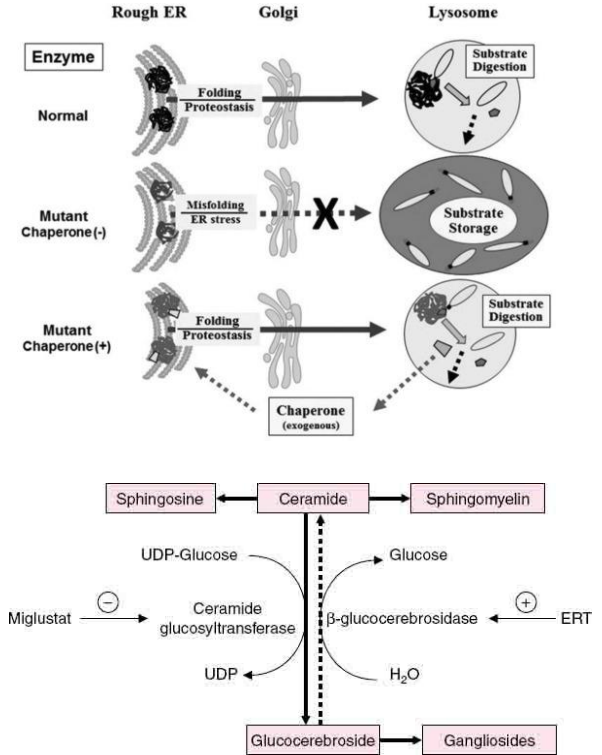
- Enzyme replacement therapy (ERT)
- Gaucher, Fabry, MPS, Pompe, MLD, NPD B+C, NCL, alfa-mannosidosis, Faber





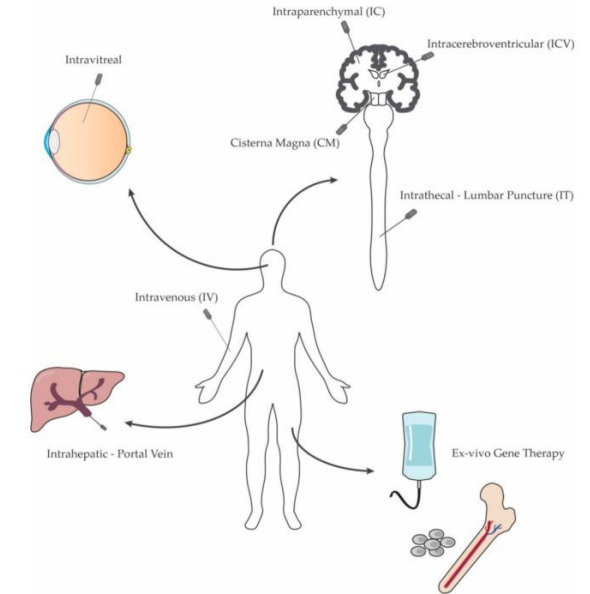
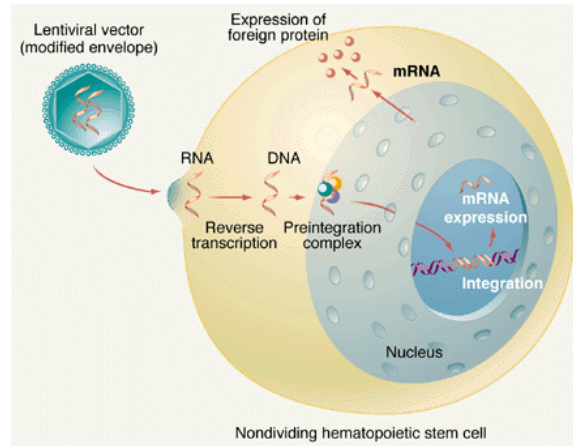
# Behandeling LSD

- Chaperone therapie
  - Fabry, Gaucher, *Pompe*
- Substraat reductie
  - Gaucher en NPD C (Miglustat)
- Stamcel transplantatie (donor)
  - MPS 1



# Behandelning LDS - toekomst

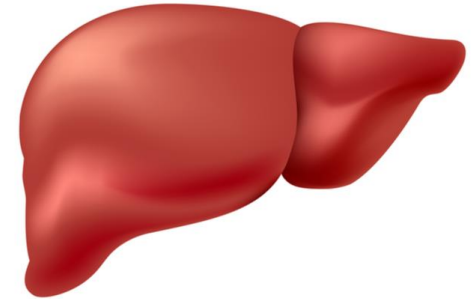
- Gentherapie (trial fase)
  - Adenovirus associated virus (AAV)
  - Lentivirus



---

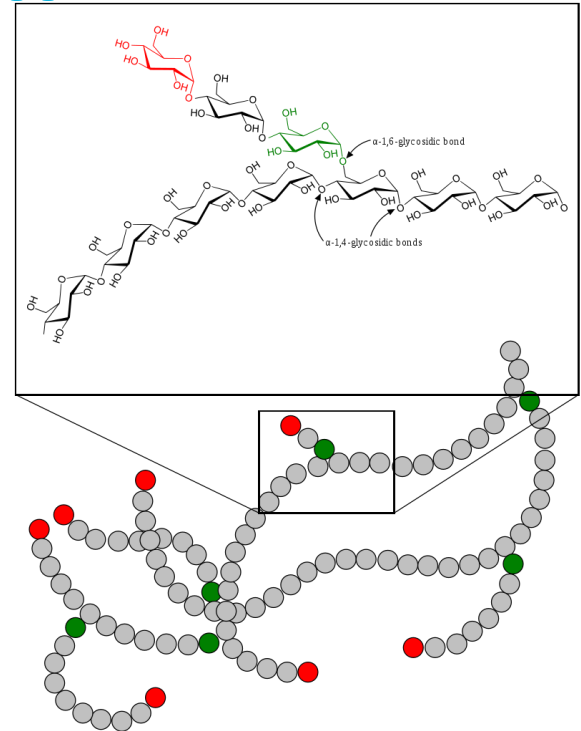
# Casus

- Een jongen van 6 maanden komt op de SEH met een hypoglycemie 4 uur na de laatste voeding. U voelt een vergrote lever.
- *Aan welke groep metabole ziekten denkt u nu? Wat zijn andere symptomen die bij deze ziekten zouden kunnen passen?*



# Glycogeen stapelingsziekten

- Kenmerkend:
  - Hepatomegalie
  - Hypoglycemie na vasten
  - Verminderde inspanningstolerantie/ hypotonie
  - Hyperlipidemie
- Minder specifiek:
  - Failure to thrive, overgewicht
  - Vermoeidheid, spierkramp
  - Nierfunctiestoornissen



---

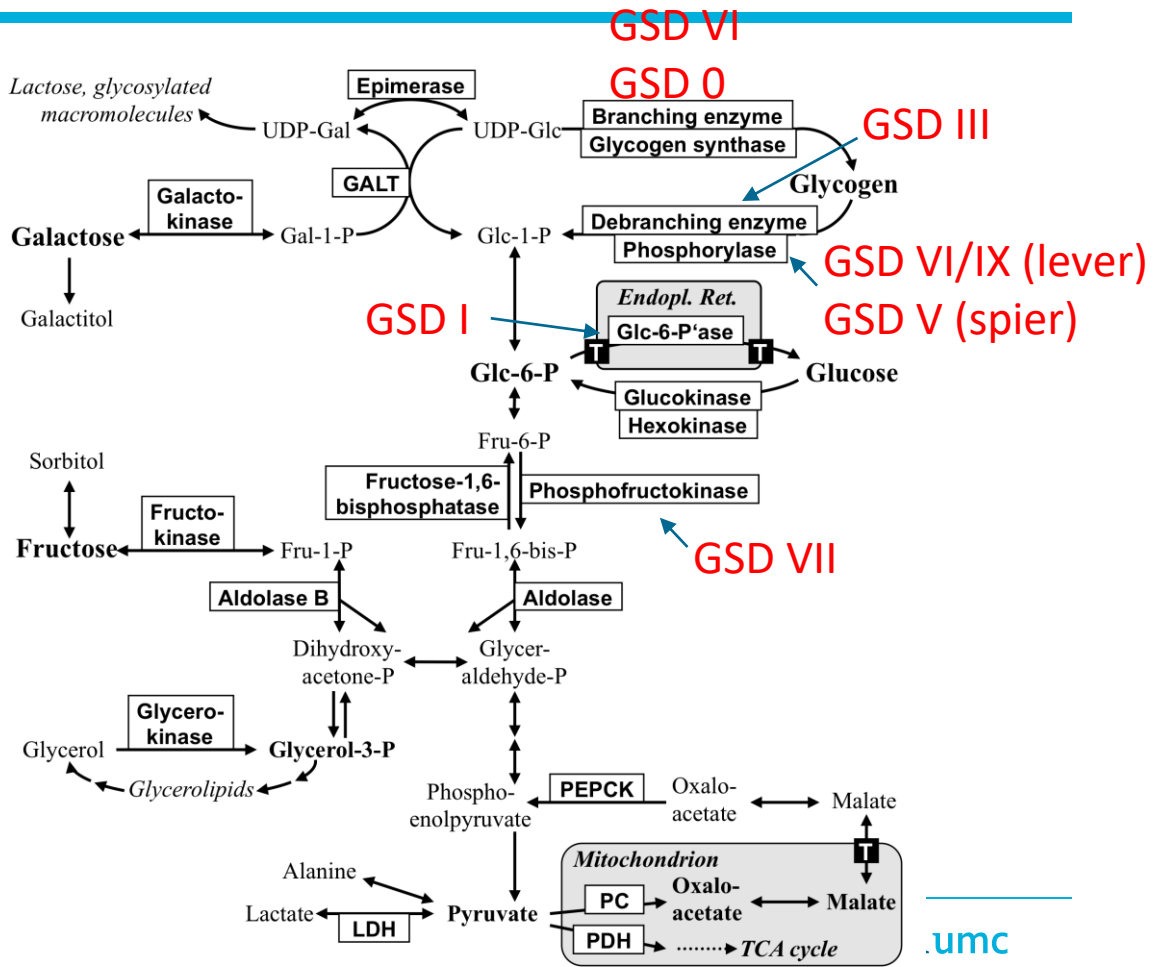
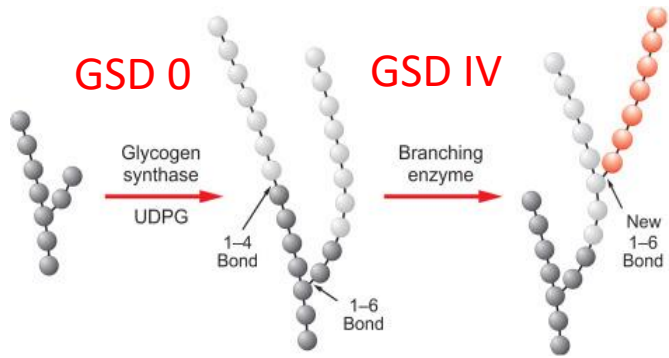
# Klinische presentatie

- Glycogeen stapelingsziekten hebben 3 uitgesproken fenotypes
- Lever: hepatomegalie, hypoglycemie, groei achterstand (GSD I, IV, VI, IX, 0)
  - I: Symptomen rond 3-6mnd, hypoglycemie na intake, insulten, 'doll face', FTT, kleine lengte met verdeposities romp, tachypneu en nefromegalie
  - IV: Klassiek: FTT, progressieve hepatomegalie en cirrose, overlijden 4-5j. Neuromusculaire vorm: cardiomyopathie en variabel klinisch beloop
  - VI: hepatomegalie met milde hypoglycemie, vaak asymptomatisch
  - IX: hypoglycemie en mogelijk lever fibrose/cirrose
  - 0: glucose synthese stoornis, geen hepatomegalie, frequent hypoglycemie

---

# Klinische presentatie

- Spier: inspanningstolerantie, spierkramp (GSD V, VII)
  - V/ VII: kinderleeftijd/adolescentie, vermoeidheid, krampen, verminderde inspanningstolerantie
- Gegeneraliseerd: cardiomyopathie, lever/spier schade (II, III)
  - II: LSD, klassieke vorm cardiomyopathie en algehele hypotonie (respiratoir falen). Overlijden 1<sup>e</sup> levensjaar. Juveniel/adult: limb-girdle spierzwakte en ademhalingsproblemen. Geen hepatomegalie.
  - IIIa: hepatomegalie met milde hypoglycemie. Progressieve myopathie, cardiomyopathie en neuropathie. IIIb enkel hepatomegalie.



---

# Behandeling

- Afhankelijk van GSD type
  - Leverfenotype: streef normoglycemie, voorkom vasten
  - Spierfenotype: voorkom excessieve inspanning
- Behandeling veelal ondersteunend; levertransplantatie in studie opzet



---

# Email, verder lezen en vragen

- Email: [Chris.vanderMeijden@radboudumc.nl](mailto:Chris.vanderMeijden@radboudumc.nl)
- Saudubray et al, Inborn Metabolic Diseases, hoofdstuk 1, 4, 18, 19
- Devlin et al, Textbook of biochemistry with clinical correlations, hoofdstuk 18
- Mehta et al, Lysosomal storage disorders, a practical guide
- Zschocke en Hoffmann, Vademecum Metabolicum
  - [www.vademetab.org](http://www.vademetab.org)
- VKS zorgpaden: <https://zorgpaden.stofwisselingsziekten.nl>

