

A decorative horizontal band consisting of a grid of small, light blue squares.

Help! Een hoog ammoniak!

Dr. Margreet Wagenmakers, internist-endocrinoloog

Erfelijke metabole ziekten

Erasmus MC

A decorative horizontal band consisting of a grid of small, light blue squares.


ESN nascholing 31-03-2023

Disclosure slide

(potentiële) belangenverstremgeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijven:
Samenwerking als PI/ Sub-I in industrie gesponserde studies fase 1/2/3/4	Ultragenyx. Moderna, Alnylam, Clinuvel, Chiesi, Sanofi, Spark

Kennismaking



- Met hoeveel mensen zijn we aanwezig?
 - Kinderarts?
 - Internist?
 - Neuroloog?
 - Laboratorium specialist?
 - Overig?
- 

Stelling 1



- Ik bepaal wel eens het ammoniak



Stelling 2



- Ik bepaal wel eens ammoniak bij normale leverwaarden



Stelling 3




- Een ammoniak van 130 bij een symptomatische patiënt zonder leverziekte is een acute situatie



5 jaar geleden



- Was ik net klaar als internist-endocrinoloog
 - Ik bepaalde zelden ammoniak en eigenlijk niet als geen leverchemie-afwijkingen
 - Dacht ik dat je alleen lactulose en rifaximin kom geven als behandeling
- 

Onze expertises

Metabole ziekten

Lysosomale stapelingsziekten

Centrum voor UCD en OA

Centrum voor Porfyrie

Pompe Center



Home >

Expertise in het metabolisme van aminozuren en andere organische zuren

Ureumcyclus-defecten en Organische Acidimieën zijn complexe aandoeningen die hoogwaardige expertise vereisen. Het Centrum voor UCD en OA aan het Erasmus MC in Rotterdam heeft deze expertise in huis. Om deze reden heeft het Ministerie van VWS dan ook besloten het Centrum voor UCD en OA aan te wijzen als expertisecentrum op het gebied van deze aandoeningen.

Het Centrum voor UCD en OA ziet zowel kinderen als volwassen patiënten. Ons diagnostisch lab heeft jarenlange ervaring in het

**SUPERZELDZAAM DUS,
DAT ZIE IK TOCH NOOIT ???**




16 november 2021

Veelbelovende genterapie voor de ziekte van Pompe

**Expertise:
Zeldzame erfelijke
stofwisselingsziekten
met ontregelingen
met een hoog
ammoniak.**

Take home messages:



- Symptomatische hyperammoniëmie zonder leverfalen komt regelmatig voor
 - Bij neonaten/ jonge kinderen meestal erfelijke stofwisselingsziekte. Bij volwassenen niet.
 - Indien acuut ontstaan is het levensbedreigend
 - Het is zeer goed te behandelen!
- 

Casus 1, Mw B. 39 jaar

- Telefoon gaat onder het avondeten:
- Overname op de IC van elders in verband met een hyperammoniëmie 249 $\mu\text{mol/L}$.
- Wat te doen? Patiënt krijgt al CVVH.

Casus 1, vervolg

Voorgeschiedenis:

- Uterus myomatosus. 2 Kinderen.

Beloop:

- Een week gelden spoedsectio ivm foetale nood.
 - 5 uur postpartum shock bij vruchtwaterembolus. DIS.
 - Intra-abdominale bloeding, in totaal 20 x PC's, 15 x FFP, 8 x trombo's, calcium, tranexaminezuur en novo7.
 - laparotomie: 5 l bloed afgezogen en forse spill. Geen stolsels.
Ballonembolisatie a. iliaca interna bdz.
-

Casus 1, vervolg

- Direct hierna dialyseafhankelijk (CVVH) en shocklever. (Max ASAT van 3797 U/L en ALAT 1853 U/L op dag 3).
- Ammoniak toen 137 $\mu\text{mol/l}$.
- Nadien herstel leverwaarden en normale stolling (inclusief factor V).
Stijgend ammoniak met coma -> overname.

Vraag aan ons: Wat te doen en is er sprake van een onderliggende metabole ziekte.

(Patho)fysiologie: Ammoniak: NH₃



CdJ-P4
CdJ-P5



Dia 13

CdJ-P4

Bijvoorbeeld: eerst ammoniak ammonia ammonium toelichten

Chantal de Jong - Peltenburg; 29-9-2022

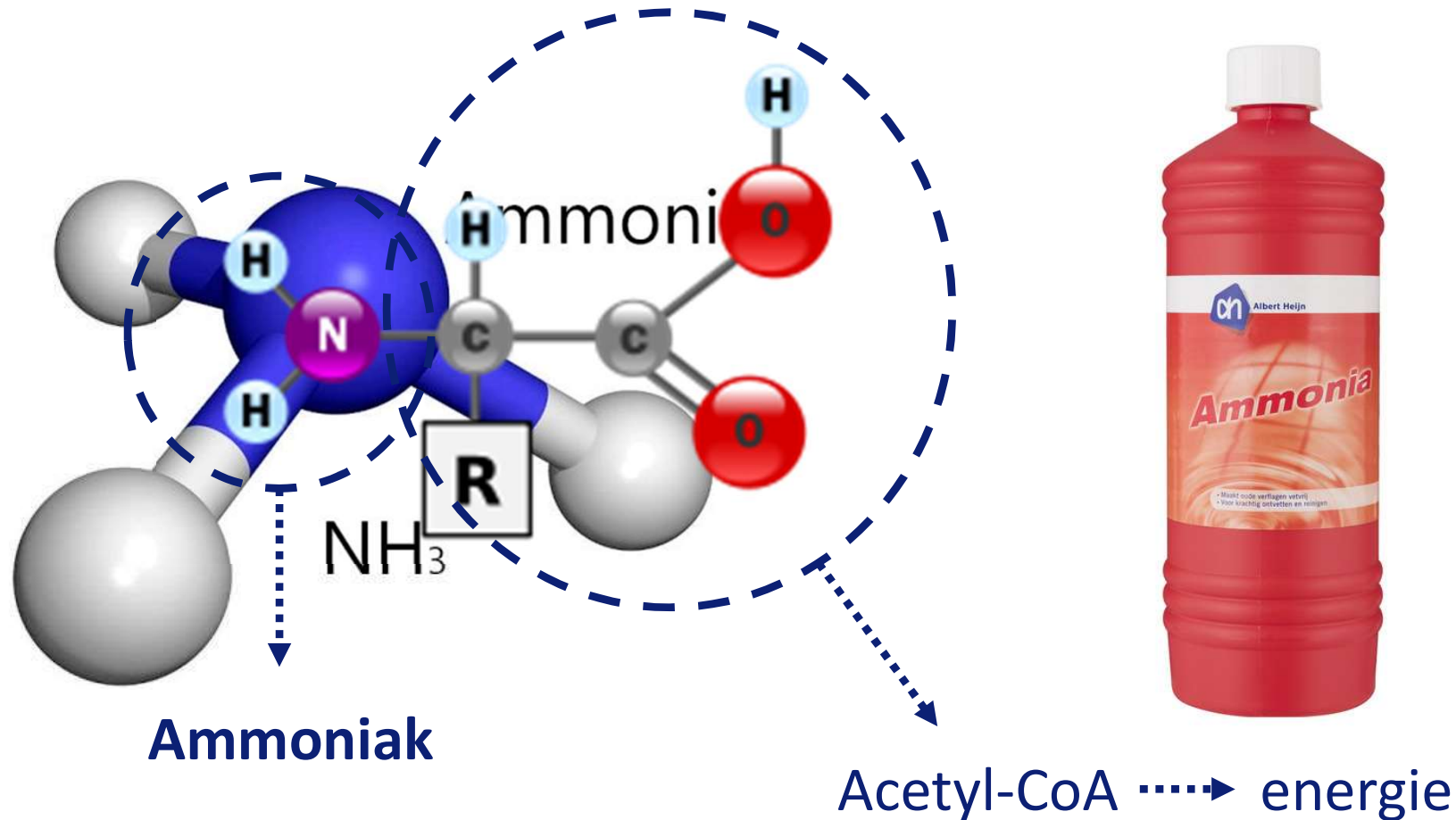
CdJ-P5

En daarna noemen dat het allemaal om stikstof draait, dat is belangrijk in ons lichaam

Chantal de Jong - Peltenburg; 29-9-2022

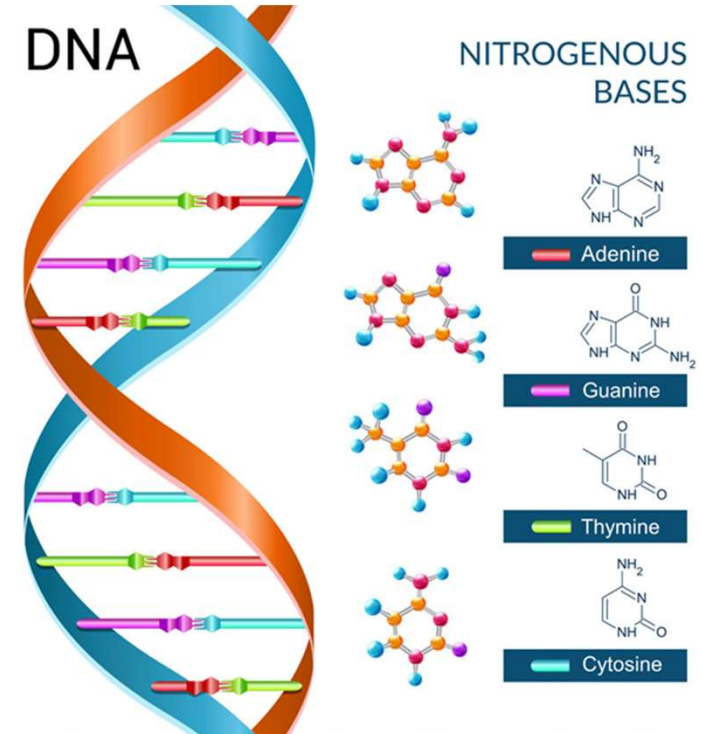
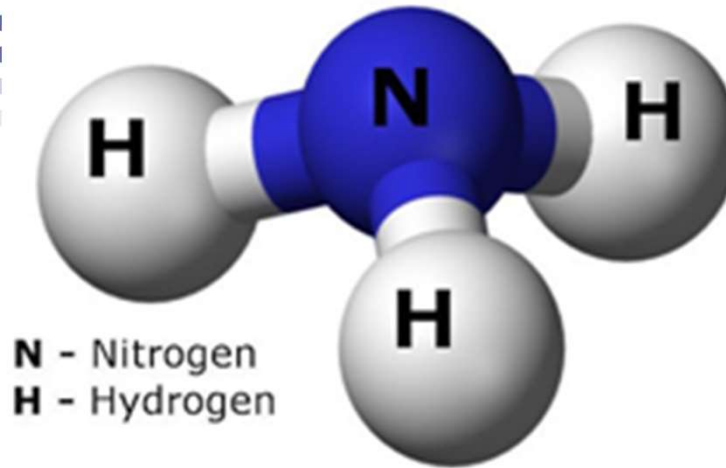
Ammoniak

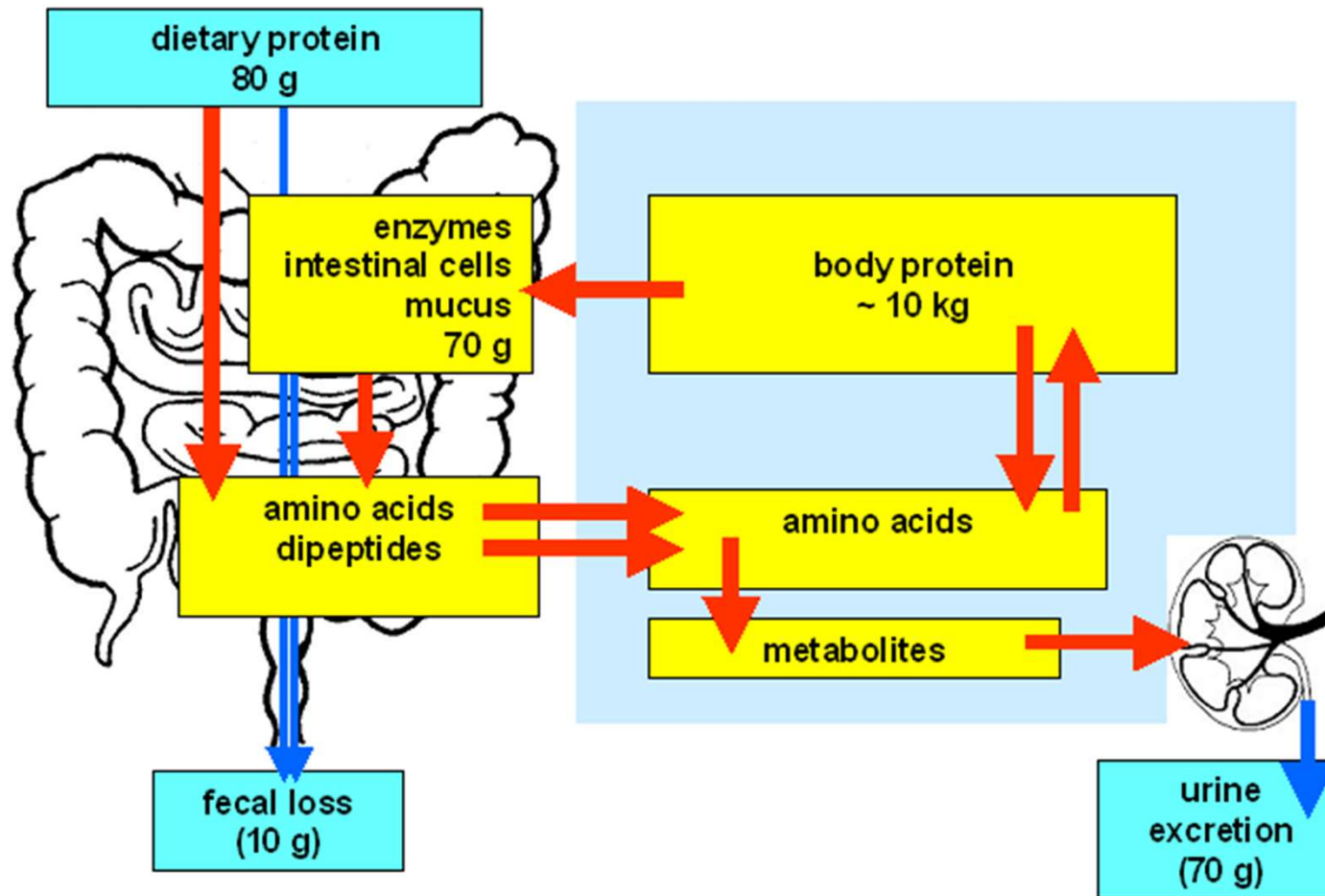
- Kleine anorganische verbinding, basisch
- Productie uit afbraak aminozuren (katabolisme)



Stikstof

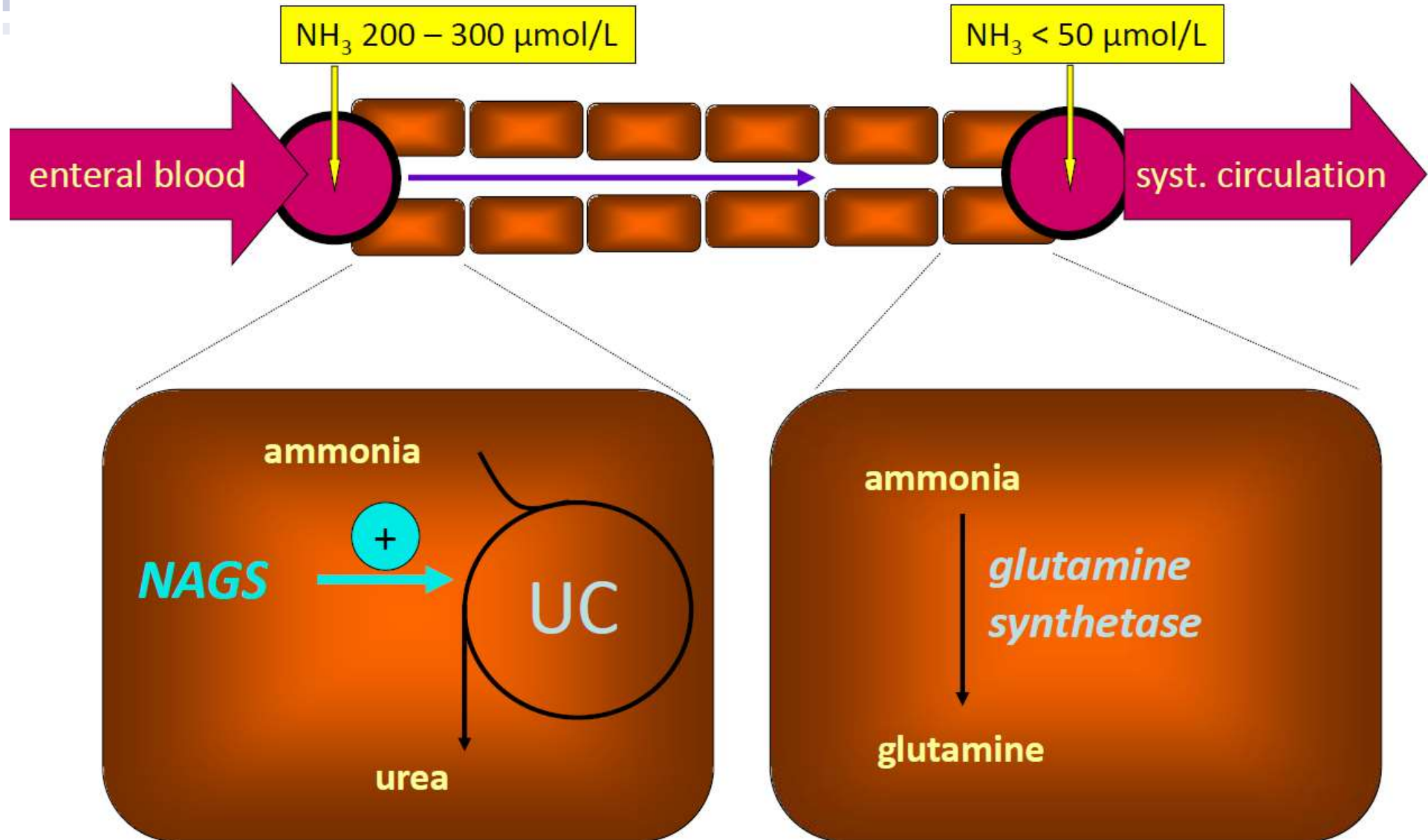
- Bestanddeel van
 - Ammoniak
 - Amino-zuren/ eiwitten
 - Spieren
 - Enzymen
 - Hormonen
 - RNA
 - Neurotransmitters
 - Nitric oxide
 - ...

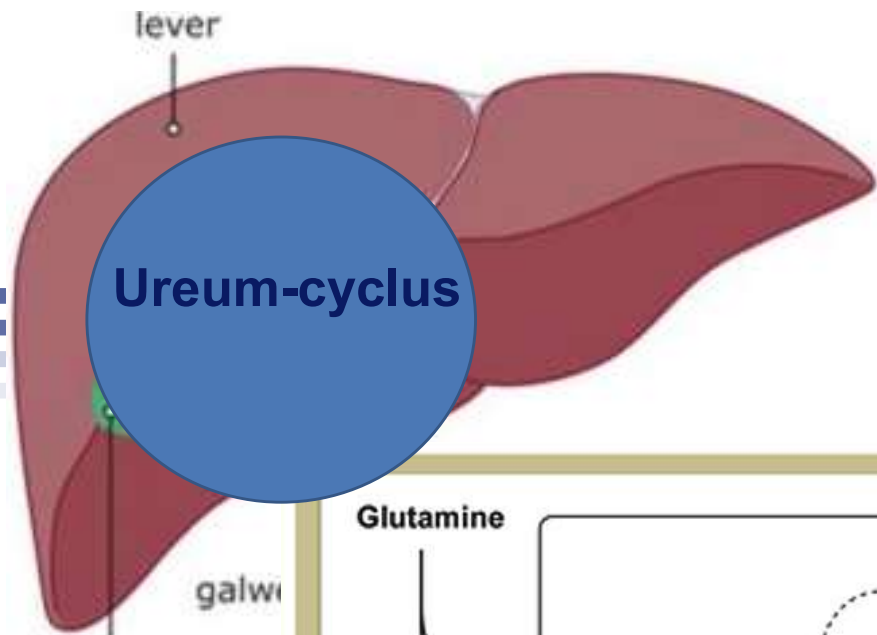




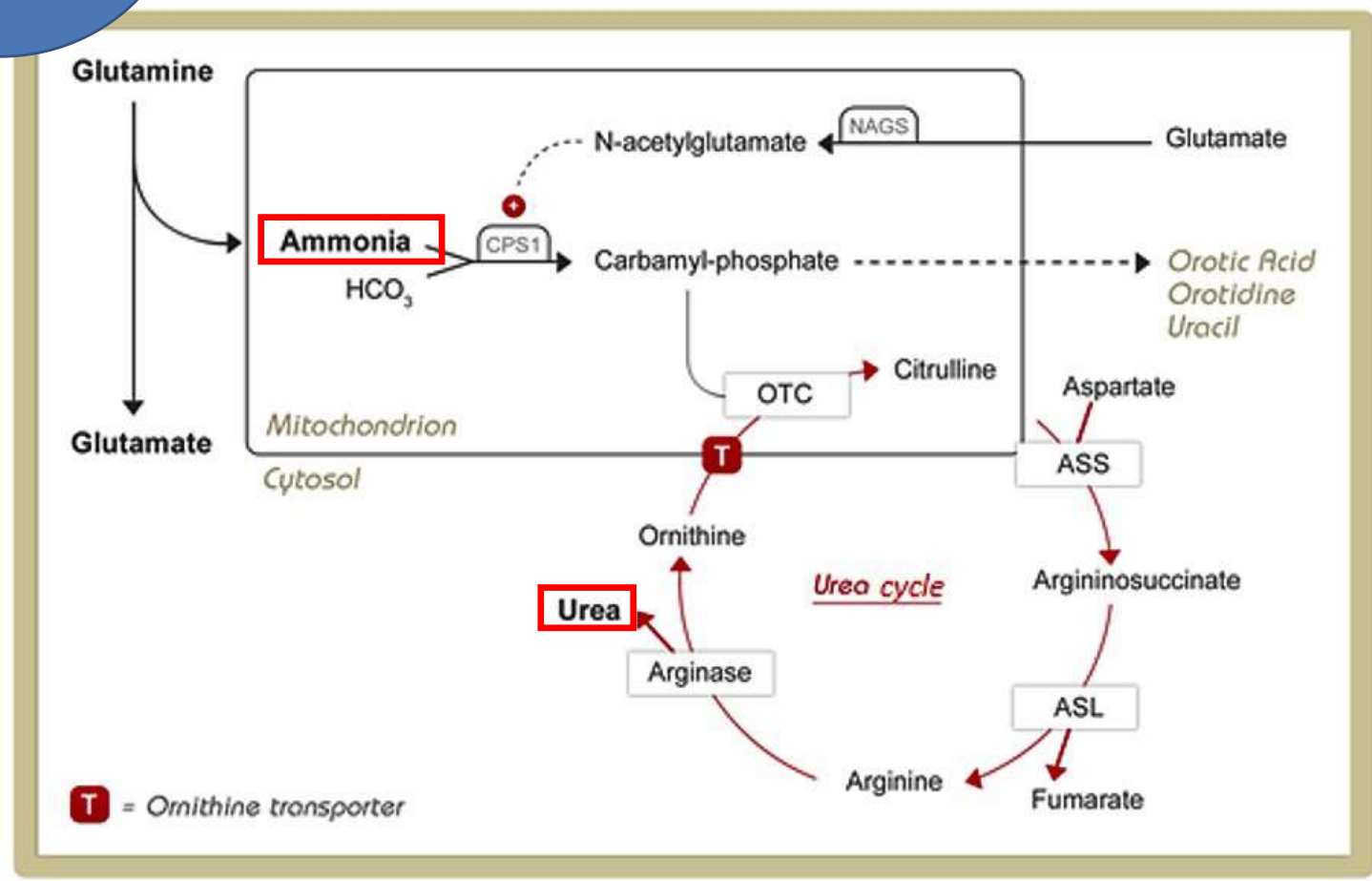
Productie ammoniak per dag: 10-20 gram!

Detoxificatie van ammoniak





Ureum-cyclus



Hyperammonieëmie - definitie

➤ Neonaten / jonge zuigelingen

ammoniak < 100 $\mu\text{mol/l}$: normaal

ammoniak > 150 $\mu\text{mol/l}$: erfelijke stofwisselingsziekte (IMD)?

➤ Kinderen / volwassenen

ammoniak < 50 $\mu\text{mol/l}$: normaal

ammoniak > 100 $\mu\text{mol/l}$: actie nodig

■ Maar: tot ~80 is fout-positief mogelijk

- Hemolyse
- Na afname bloed ammoniakvorming door leukocyten in de buis
- Arterieel vs. veneus

Hoe ammoniak af te nemen?

- Veneus of arterieel, **NIET** capillair.
- Ongestuwd!
- Meteen op ijs!
- Meteen naar het lab (altijd cito bepaling)!
- EDTA buis, **GEEN** heparine

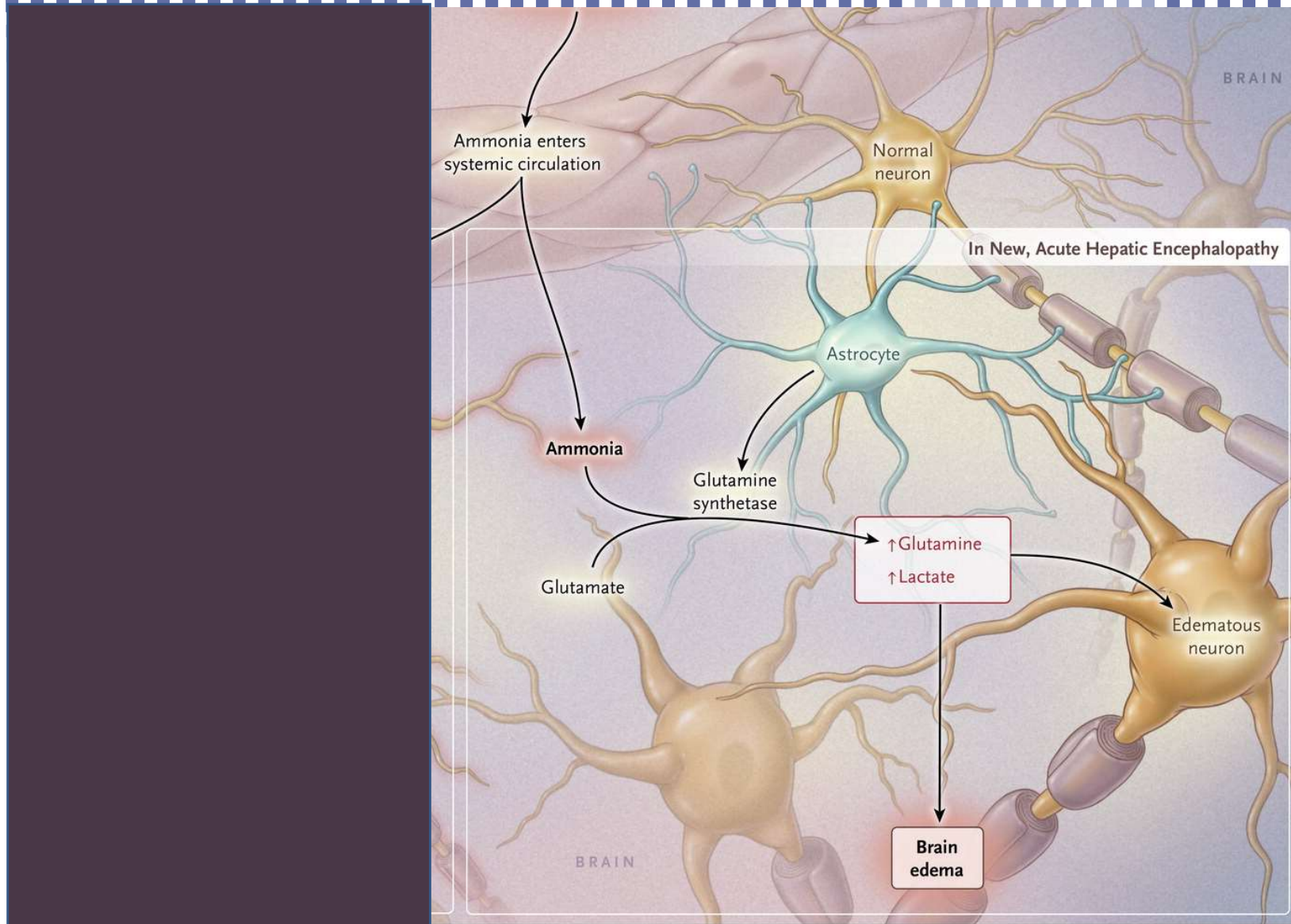


Waarom is een hoog ammoniak erg?



Neurotoxiciteit / hersenoe

Neurotoxiciteit van ammoniak



Hyperammonieëmie - symptomen

Klinische symptomen:

➤ Encefalopathie

In neonaten:

progressieve sufheid
slecht drinken / braken
hypotonie
convulsies

Kinderen/volwassenen:

hoofdpijn
anorexie, braken, buikpijn
tremor / ataxie / convulsie
veranderd bewustzijn/coma
geprikkeldeheid/psychose
weigering van eiwitrijk voedsel
ontwikkelingsachterstand

➤ Hyperventilatie: ammoniak prikkelt het ademcentrum

Indicaties voor ammoniakbepaling

- Encefalopathie
- Neurologische symptomen (cave sedatie)
- Onbegrepen psychiatrie
- Verminderde leverfunctie
- Sepsis
- Ernstig ziek zijn

➔ We begrijpen het niet ?

‘PLUS’ signs!! Zoals familiale belasting, weerzin tegen vlees, agressief

Oorzaken van hoog ammoniak

LEVER

- Hepatocellulaire dysfunctie
- Shunt: portale collaterale circulatie

INFECTIE / SEPSIS

- Infectie ureasesplitsende bacteriën

NIER-DARMproblematiek

- Distale renale tubulaire acidose
- Uretero-sigmoidostomie

MEDICATIE

- Chemotherapie: asparaginase, 5FU
- Glycine, TPV, carbamazepine, Topiramaat, Valproaat

ANDERS

- Ondervoeding
- Eiwitoverload
- Gastric bypass

ERFELIJKE METABOLE ZIEKTEN (onder andere)

- Ureumcyclusdefecten
- Organische acidemieën
- Carnitinedeficiëntie
- MCADD/vetzuuroxidatiestoornissen
- LPI
- Reye syndroom
- Barth syndroom
- Pyruvaatcarboxylasedeficiëntie
- Hyperinsulinisme hyperammoniëmie
- Pyrroline-5-carboxylaatsynthetasedeficiëntie

Initiële diagnostiek



- Algemeen naast “intern lab”: glucose, aniongap, bloedgas, lactaat, ketonen.
- Metabole diagnostiek:
 - Plasma: aminozurenspectrum
 - Plasma acylcarnitineprofiel
 - Urine: organische zuren en orootzuur

TIP: NEEM EEN PLASMABUIS (groen) AF en laat het invriezen.



Start ZSM behandeling!

The screenshot shows the homepage of the investof.nl website. The browser address bar displays 'https://investof.nl/home/'. The website header includes the 'INVEST' logo, a red 'NOODPROTOCOLLEN >' button, and a navigation menu with 'BELANG | DIAGNOSTIEK | ZORG | CENTRA v Q'. The main content area features a teal background with the 'INVEST' logo and the text 'INTERNISTEN VOOR VOLWASSENEN MET EEN ERFELIJKE STOFWISSELINGSZIEKTE'. A welcome message reads: 'Welkom op de site van INVEST het samenwerkingsverband van internisten voor volwassenen met een erfelijke stofwisselingsziekte. Hier werken verschillende internisten uit UMC's samen om de zorg voor en het onderzoek naar erfelijke stofwisselingsziekten steeds te verbeteren. Op deze site treft u de verschillende centra die zich hiermee bezig houden met contactgegevens. Tevens vindt u op de site de noodprotocollen, voor de opvang van acute ontregelingen van volwassenen met een erfelijke stofwisselingsziekte.' Below this is a section titled 'AANDACHTSGEBIED / EXPERTISECENTRUM' with instructions: 'Selecteer achtereenvolgens een ziektegroep en aandoening (of selecteer direct een aandoening) voor informatie over eventuele expertisecentra voor de betreffende aandoening.' Two dropdown menus are provided: 'Kies ziektegroep v' and 'Kies aandoening v'. At the bottom, there are three buttons: a red 'NOODPROTOCOLLEN >' button, a 'DIAGNOSTIEK >' button with a document icon, and a 'ZORG >' button with a flask icon.

<https://investof.nl/noodprotocollen>

Behandeling hoog ammoniak: 2 doelen

Anabolisme

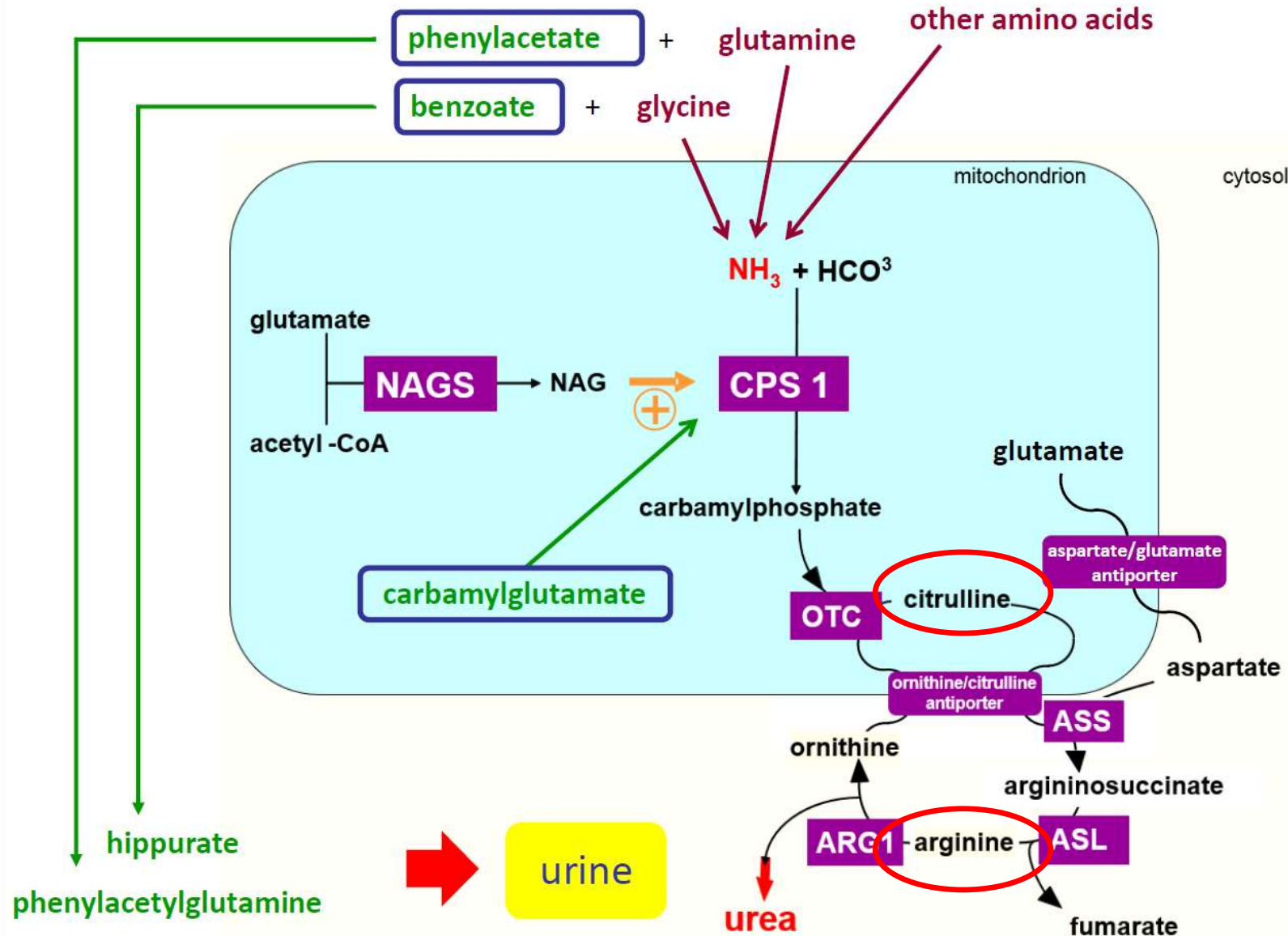
- Geef voldoende energie
- Vermijd tekort essentiële aminozuren en vitamines/mineralen
- Behandel onderliggende oorzaak die energie kost (bv. koorts)

Verwijdering van ammoniak/stikstof

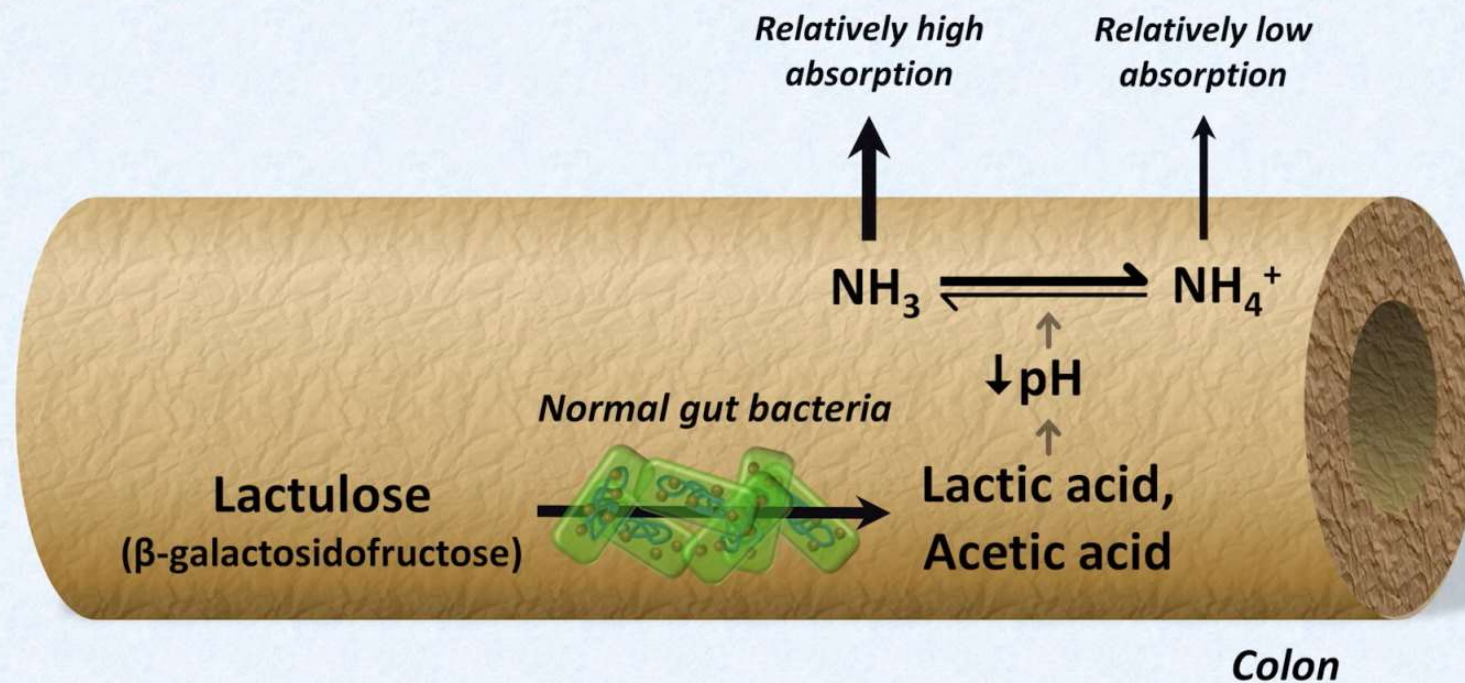
- Geef zo min mogelijk eiwit
- Geef stikstofscavengers (natriumbenzoaat en fenylbutyraat)
- Geef aminozuren die essentieel zijn voor de ureumcyclus (L-arginine of L-citrulline) en carnitine.
- Lactulose/ rafximin

Overweeg serieus hemodialyse als ammoniak > 200 $\mu\text{mol/L}$!

Medicamenteuze therapie:



Lactulose: Mechanism of Action




Other possible contributing effects:

- Decreased GI transit time due to lactulose's cathartic actions leads to decreased time for ammonia absorption.
- Increased uptake of ammonia by gut flora.
- Displacement of urease-producing bacteria (which breakdown urea into ammonia) by non-urease producing species.

Vervolg casus 1

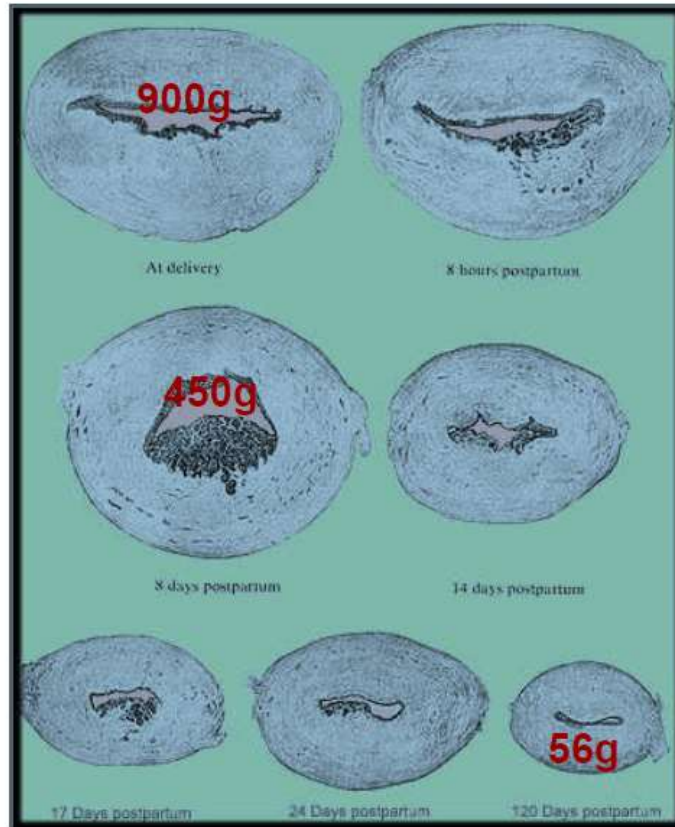


- Behandeling zoals besproken. 2 x hemodialysesessie en 2 CVVH-machines.
 - Uitslag metabole diagnostiek: lage aminozuren (erg laag arginine en citrulline). Verder geen aanwijzingen voor metabole ziekte.
- 

Verloop ammoniak



Oorzaak?



En ondervoeding
(verworven
ureumcyclus
defect) met
shocklever....

Post-partum: Involution of the Uterus (Catabolic state)

Casus 2, Mw A, 28 jaar, blanco VG

- 4 dagen geleden bevallen van eerste zoon
- Spoedopname psychiatrie met vreemd gedrag. Herkent man en zoon niet meer. “dronken” spraak. icc Neurologie: MRI hersenen gda
- Na een dag: EMV : 1-4-1. EEG: trage golven. ICC internist: lab gda.

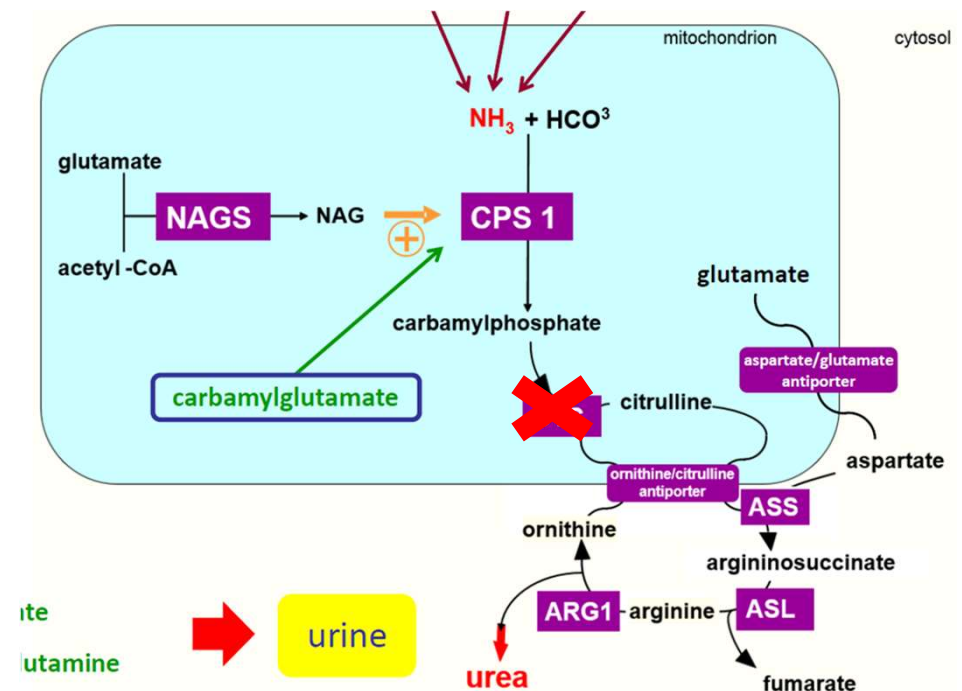
Opname IC: Werkdiagnose: auto-immune encephalitis (anti-NMDA-ab neg)

Casus 2, vervolg

- Dag 6 postpartum: Tonisch clonische epileptische aanvallen en myoclonieën
 - Dag 7: CT: hersenoedeem met herniatie -> craniotomie
 - Dag 8: NH₃: 1488 umol/L -> dialyse+
 - Dag 9: NH₃: 222; MRI niet te herstellen hersenschade, behandeling gestaakt, patiëntie overleden
-

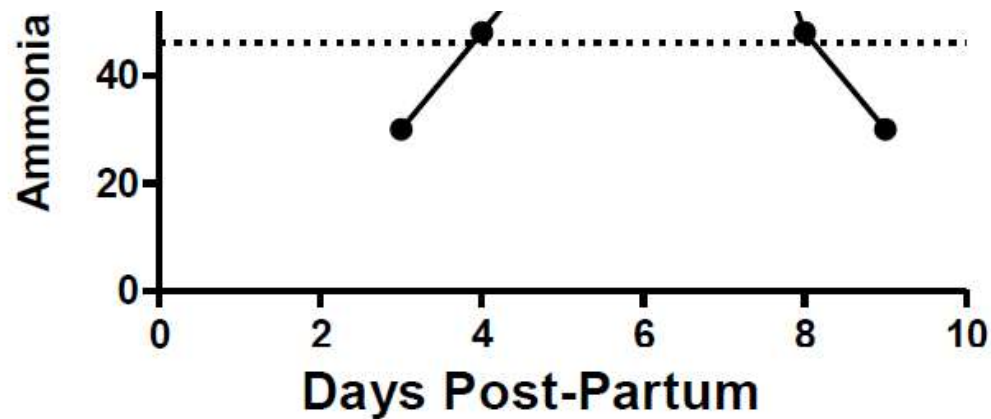
Ornithine Transcarbamylase Deficiëntie

- X-linked
- Phenotype bij vrouwen zeer variabel, lyonisatie
- 15-30 % vrouwelijke draagsters symptomatisch



Luxerend moment

- Katabolisme: Infectie/ Koorts/ Vasten / Bariatrische chirurgie
- Anaesthesie / operatie
- Eiwit overdosis: Postpartum / parenteral nutrition, Atkin's dieet
- Medicatie: Valproïne zuur
- Onbegrepen



Multidisciplinary management of ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency in pregnancy: essential to prevent hyperammonemic complications.

Lamb S, Aye CY, Murphy E, Mackillop L.
BMJ Case Rep. 2013 Jan 2;2013.

Casus 3: Lotte

Moeder: gravida 3, para 0 en had een redelijk ongecompliceerde zwangerschap.

Thuisbevalling ongecompliceerd bij een amenorroeduur van 40 4/7 week .

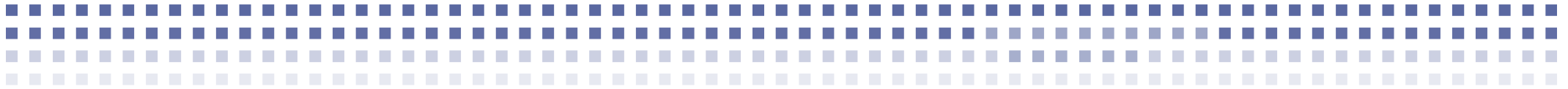
Goede Apgar-scores, geboortegewicht van 3140 gram.



Casus 3: Beloop

- Drie dagen post partum kreeg het kind een moeizame ademhaling. Lage temperatuur en minder drinken.
- Opname perifeer ziekenhuis onder verdenking infectie. Start anitibiotica.
- Gewicht bleek 600 gram te zijn gedaald en tachypneu bleef.
- Astrup-chemie: pH 7.17, pCO₂ 21 kPa, base excess -20, bicarbonaat 7.5 mmol/l, O₂-saturatie 82%, CRP 13, glucose 24.

Wat is je dd? Welk onderzoek zet je in?



Lotte, lichamelijk onderzoek

- Gewicht **2850** gram (-1 SD), SO 33.5 cm (tussen -1 en -2 SD), HA **164/min**, AH **64/min (Kussmaul-ademhaling)**, RR 61/40 mmHg, temp. **39°C**.
- Niet zieke, iets **hypotone** neonat met iets **verminderde turgor**, wat **droge mond en lippen**.
- Hoofd/hals: fontanel in niveau, in de keel wat **droge slijmvliezen**, neus goed doorgankelijk.
- Longen: VAG beiderzijds.
- Cor: S1, S2, mogelijke soufflé.
- Abdomen: soepel, peristaltiek, **lever 2 cm palpabel** met een stompe rand, milt niet palpabel.
- Genitaal: normaal vrouwelijk.
- Rug en wervelkolom: recht en gesloten.
- Anus perforatus.
- Neurologisch onderzoek: **wat hypotoon, reageert wel op aanraken**

Neonatologie Erasmus MC

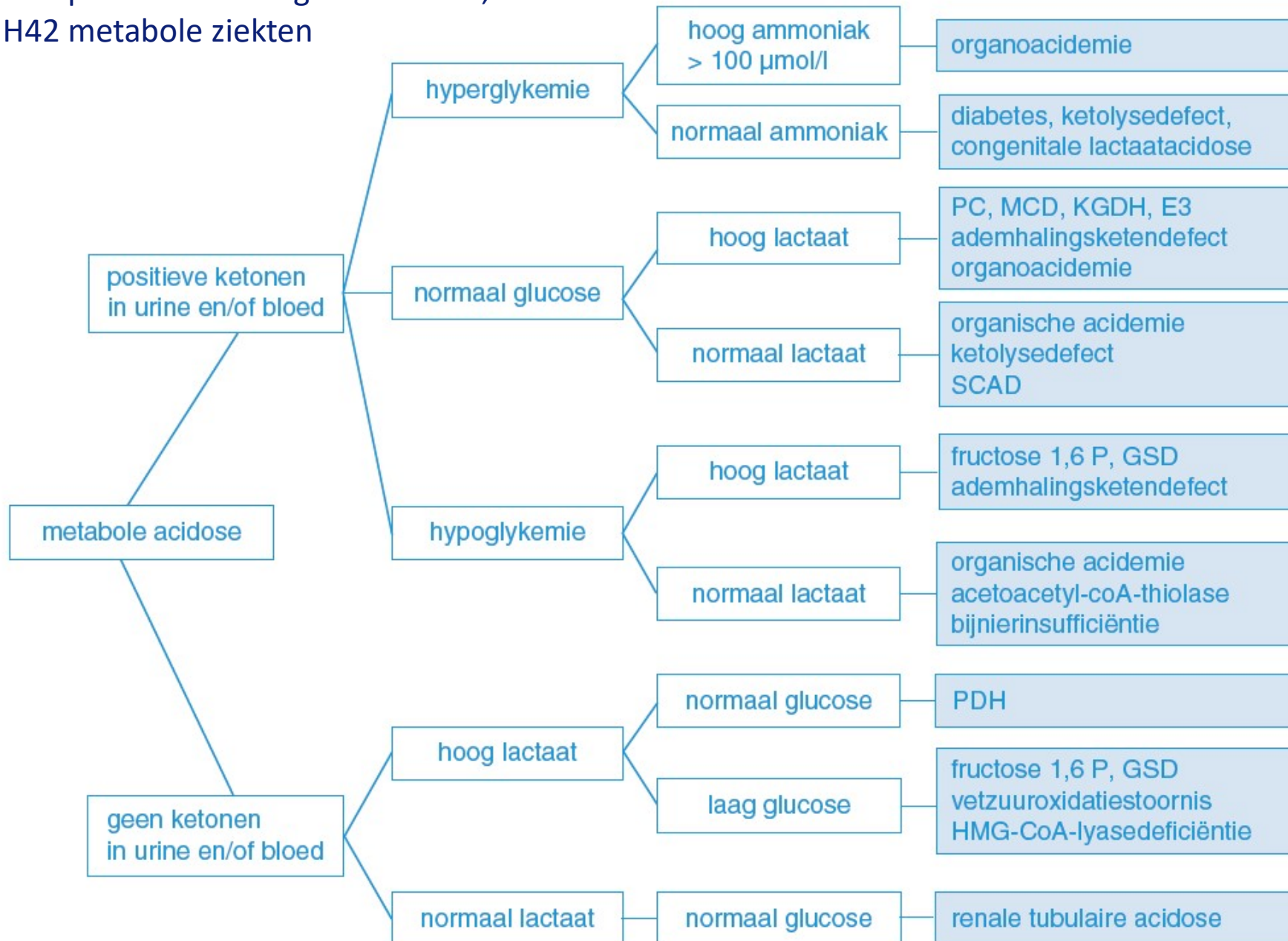
Astrup-chemie d.d. 16-01-2004: **pH 7.32**, **pCO₂ 3.1 kPa**, pO₂ 13.4 kPa, **actueel bicarbonaat 11.5 mmol/l**, standaard bicarbonaat 14.3 mmol/l, **base excess -13**, O₂-saturatie 100%.

Chemie d.d. 16-01-2004: Na 149 mmol/l, K 4.1 mmol/l, Cl 117 mmol/l, **ureum 11.11 mmol/l**, creatinine 99 µmol/l, gamma-GT 143 U/l, ASAT 73 U/l, ALAT 26 U/l, lactaat 2.0 mmol/l geïoniseerd Ca 0.98 mmol/l, glucose 8.0 mmol/l, **ammoniak 667 µmol/l**,

Positieve aniongap: 20.5

Urine d.d. 16-01-2004: **ketonen +++**, glucose +++, ery's + en eiwit +.

Bron: Compendium Kindergeneeskunde,
H42 metabole ziekten



Metabole laboratorium uitslagen



Plasma aminozuren: glycine verhoogd, glutamine laag

Propionylcarnitine sterk verhoogd

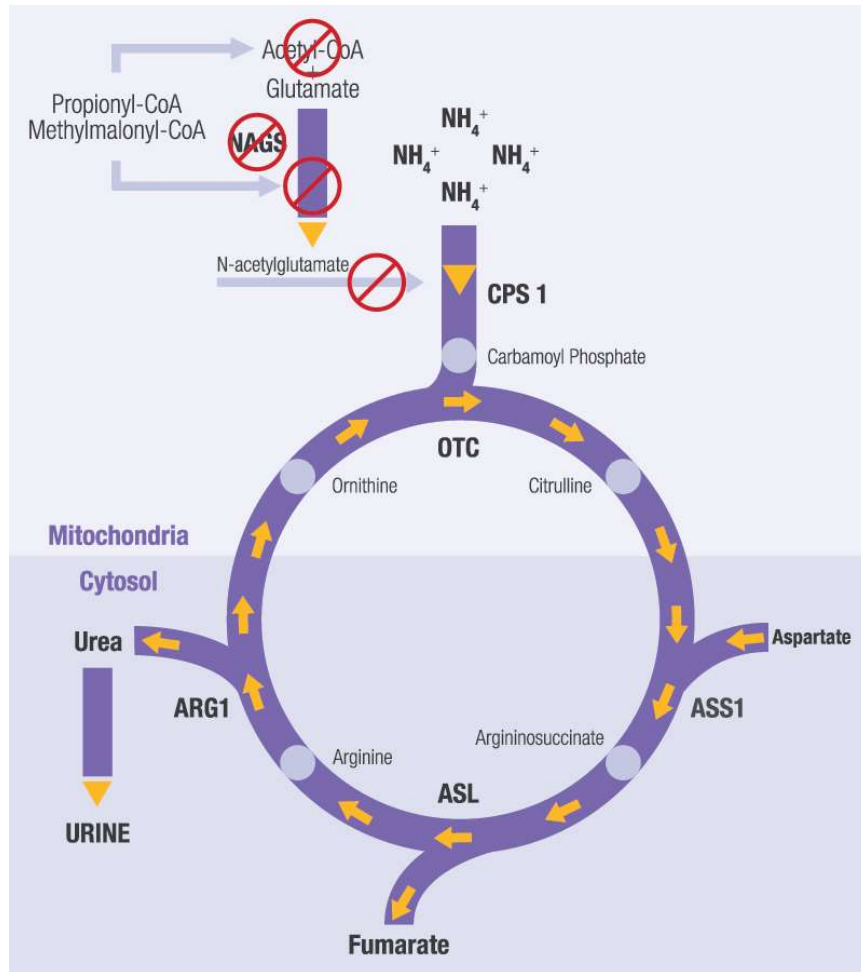
Urine metabool: 3-OH-propionzuur en 1-methylcitraat verhoogd.

Enzyme activiteit propionyl-CoA carboxylase in fibroblasten 0,4 nmol/17h/mg (controle 11-55)

Allen passende bij propionacidemie



Behandeling acuut



Behandeling:

Acuut:

1. Zorg voor anabolisme: start glucose en vetten.
2. Detoxificeer: ammoniak scavengers (natriumbenzoaat), carbaglu, dialyse
3. Natriumbicarbonaat (indien ernstige acidose)

Chronisch:

1. Beperking natuurlijk eiwit
2. Suppletie van aminozuren (zonder valine, isoleucine, leucine)
3. Noodprotocol bij ziekte (frequent koolhydraten)
4. Medicatie biotine (cofactor enzym), carnitine als scavenger van toxische intermediären, laxeren (ammoniak producerende bacteriën), vancomycine

<https://wos.nl/televisie/gemist/meekijken>




Casus 4, Mw U, 53 jaar

- Uitgebreide psychiatrische problematiek, depressies, waarvoor middelengebruik.
 - Alcoholabusus. Obesitas
 - 33 jaar Diabetes mellitus type 2
 - 37 jaar steatosis hepatis
 - 50 jaar gastric sleeve gevolgd door gastric bypass. Afgevallen van 130 naar 60 kg.
 - Enkele maanden daarvoor plaatsing anale neurostimulator ivm incontinentieklachten. Veel pijn. Nogmaals 10 kg afgevallen.
-

Opname elders



- RvO: Misselijkheid, braken, buikpijn en verwardheid
 - Al enkele dagen geen intake meer.
 - Ivm veel PCM genomen.
 - Na enkele dagen coma vv opname IC. Verdenking acuut leverfalen.
 - Ammoniak 330 $\mu\text{mol/l}$, ygt 1500 U/l, Albumine 20 g/l, stolling normaal.
- 

Barriatrische chirurgie

- > 10.000 operaties per jaar in NL
- Hyperammonieëmie is een zeldzame bijwerking
- Gelukkig steeds meer herkend

Fenves et al Obesity 2015

SPOEDEISENDE ZORG VOOR DE BARIATRISCHE PATIËNT

De acute bariatrische patiënt

De patiënt

- 1 Presenteert zich met minder vliechten, ligt weinig pijn te hebben, maar is toch erg ziek
- 2 Heeft minder fysiologische reserves en maakt dus beter sneller en dieper in shock
- 3 Soms is in principe geen toepassing van een bariatrische procedure

De alarmsymptomen

Tachycardie
> 100/min

> 38,5°C, hypotensie, hypoxemie

Bloedbraken of melasma

Soms ernstig buikpijn

Meest voorkomende bariatrische procedures

<p>Gastric Bypass (GBP)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dumping <p>Steeve Gastroectomie (Steeve)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reflux - Dyspepsie <p>Single Anastomosis Gastric Bypass/Mini Gastric Bypass (SA GBP)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dumping - Gal reflux 	<p>Mesogland (AGE) of VBG</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dumping - Reflux - Sialisme <p>Single Anastomosis Duodenal Intal Bypass + Steeve (SAD-1)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Duodenalstenose - Reflux <p>Duodenal Switch (DS)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Duodenalstenose - Reflux
---	---

Vroege postoperatieve complicaties - altijd overleggen met (bariatrisch) chirurg

<p>Nabloeding</p> <p>Symptomen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bloese pijn op de buikwand - Bloedbraken / melasma - Collaps <p>Management</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resectie en coagulatie stoffen - CT abdomen - Let op! Intra abdominale bloeding kan duiden op lekkage - Initieel anderszins rulling overweg gastroscopie/laparoscopie - Let op! Na gastric bypass is de verdeling met voerperforatie voor gastroscopie 	<p>Lekkage/perforatie</p> <p>Symptomen</p> <ul style="list-style-type: none"> - "Wind" in het postoperatief verloop <p>Management</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resectie - Eventueel CT abdomen - IV antibiotica behandeling - Goeden standaard laparoscopie 	<p>Longembolie</p> <p>Symptomen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pijn op de borst - Tachypnea <p>Management</p> <ul style="list-style-type: none"> - CT-Angio Longvaten 	<p>Obstructie</p> <p>Management</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obstructie kan leiden tot lekkage en/of strangulatie - Geen maagvols. Geen conservatief beleid zonder definitieve diagnose! - Mesogland → Port-a-Cath aansluiten en mesogland leeghalen - Steeve → niets per os + abdolet - Gastric bypass en darmobstructie → CT abdomen (niet an intravenoos contrast) ter uitsluiting stenose anastomose, daarna eventuele hernatie - Negatieve CT met sterke klinische verdenking laparoscopie - Let op! Uitgebreide rectoring + rectorische leverpatronen waarden = obstructie ter hoogte van jejunum jejunostoma!
---	---	---	---

Late postoperatieve complicaties


<p>Buikpijn</p> <p>Management</p> <ul style="list-style-type: none"> - BE kan ontstaan of terugkomen na geïndiceerde vroege postoperatieve behandeling (laparotomie) - Bovenbuik - Druk palperen uit echografie - Druk inwendig uit gastroscopie - Midden/onderbuik → CT abdomen ter uitsluiting stenose anastomose, dan wel inwendige hernatie - Dorsalen kan buikpijn veroorzaken 	<p>Obstructie</p> <p>Management</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geen maagvols. Geen conservatief beleid zonder definitieve diagnose! - Gastric bypass en darmobstructie → strangulatie darm (strongly, intense hernatie), CT abdomen (wel afgif/laparoscopie vof) - Mesogland → Port-a-Cath aansluiten en mesogland leeghalen + abdolet - Steeve → niets per os + abdolet - Negatieve CT met sterke klinische verdenking laparoscopie 	<p>Hypoglycemie</p> <p>Management</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuline! - Dumping (na te snel te veel insuline calorieën/koolhydraten) duidend "opvaller", diëet, maar vooral in de buik, duurt een uur <p>Management</p> <ul style="list-style-type: none"> - Te veel insuline/medicatie verminderde medicatie - buisafvoer, passieve medicatie - Dumping door aanpassingen (voeding bariatrisch dieet, medicamenteuze toezicht bariatrisch internist) 	
<p>Malnutritie</p> <p>Management</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deficiënties kunnen na elke bariatrische operatie voorkomen - vitamines D, B12, B1, Ca, Fe, zinc - Darmobstructie operaties ook vitamines A, T en K, ernstige vit. malnutritie. Pas op voor "Refeeding Syndrome"! 	<p>Ulcus</p> <p>Management</p> <ul style="list-style-type: none"> - Op stapelaand <p>Management</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stoppen met roken - PPI, Zijdlingif + Succinfaat Acetyl - Gastroscopie - Pyrolyse die niet reageert op PPI kan op gal reflux duiden. Inwendige hernatie uitlokkend Case H. Pylori 	<p>Perforatie</p> <p>Management</p> <ul style="list-style-type: none"> - CT abdomen - Soms ernstig buikpijn - IV antibiotica - buikobstructie - Goeden standaard laparoscopie 	<p>Galstenen</p> <p>Management</p> <ul style="list-style-type: none"> - Meestal geen symptoom is een risico voor het ontwikkelen van galstenen of cholecystitis - Let op! Bij gastric bypass, SAD-1 en DS is het abdomen niet meer toegankelijk voor ERC, dus dan MRCP - Cholelithotomie: overwegend PTC (na mogelijk met duct clearance en papillotomie) of hybride ERCP

Postoperatieve bariatrische complicaties dienen bij voorkeur in het eigen bariatrisch centrum of na overleg met het referentie centrum te worden behandeld

Amstelveen - Ziekenhuis Streeklief, 020 486 1000	Amstelveen - Ziekenhuis Streeklief, 020 486 1000	Amstelveen - Ziekenhuis Streeklief, 020 486 1000	Amstelveen - Ziekenhuis Streeklief, 020 486 1000
Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000
Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000
Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000
Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000
Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000
Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000
Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000
Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000
Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000	Breda - Ziekenhuis Streeklief, 0165 271 1000

Oorzaak: multifactorieel



- Ernstige eiwitmalnutritie
 - Verworven ureumcyclusdefect door laag arginine/ citrulline
 - Verminderde aanmaak citrulline darm (short bowel syndorme)
 - Veranderde gastrointestinale flora met meer productie ammoniak
 - Zink deficiëntie
 - Steatosis hepatis, alcohol, infecties ect.
- 

Behandeling hoog ammoniak: 2 doelen

Anabolisme

- Geef voldoende energie
- Vermijd tekort essentiële aminozuren en vitamines/mineralen
- Behandel onderliggende oorzaak die energie kost (bv. koorts)


Verwijdering van ammoniak/stikstof

- Geef niet teveel eiwit van goede kwaliteit en bouw langzaam op.
- Geef stikstofscavengers (natriumbenzoaat en fenylbutyraat)
- Geef aminozuren die essentieel zijn voor de ureumcyclus (L-arginine of L-citrulline) en carnitine.
- Lactulose/ rifaximin

Overweeg serieus hemodialyse als ammoniak > 200 $\mu\text{mol/L}$!

Casus 4 vervolg



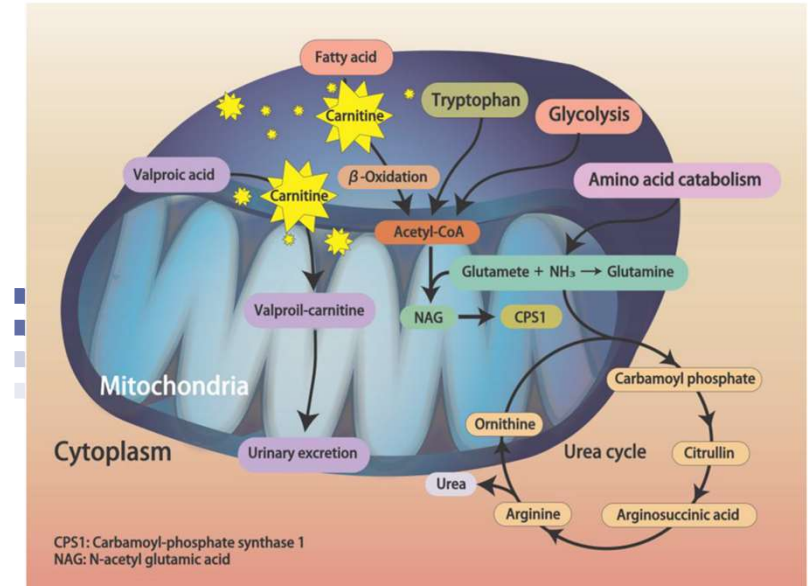
- Oorzaak: Acut op chronische ondervoeding door pijn/obstipatie, tekort arginine en citrulline. Alcohol en steatosis hepatis in VG. Teveel PCM
 - Behandeld volgens protocol plus antibiotica
 - Goed herstel.
 - Echter vaak hoge mortaliteit
- 

Casus 5, Dhr. S, 52 jaar

- Opgenomen i.v.m. verdenking limbische encefalitis. Blanco voorgeschiedenis.
 - Consult op de neurologie i.v.m. ammoniak 310 $\mu\text{mol/l}$. Geprikt i.v.m. sufheid.
 - Patiënt krijgt depakine!
-

Oorzaak hyperammonieëmie bij depakine

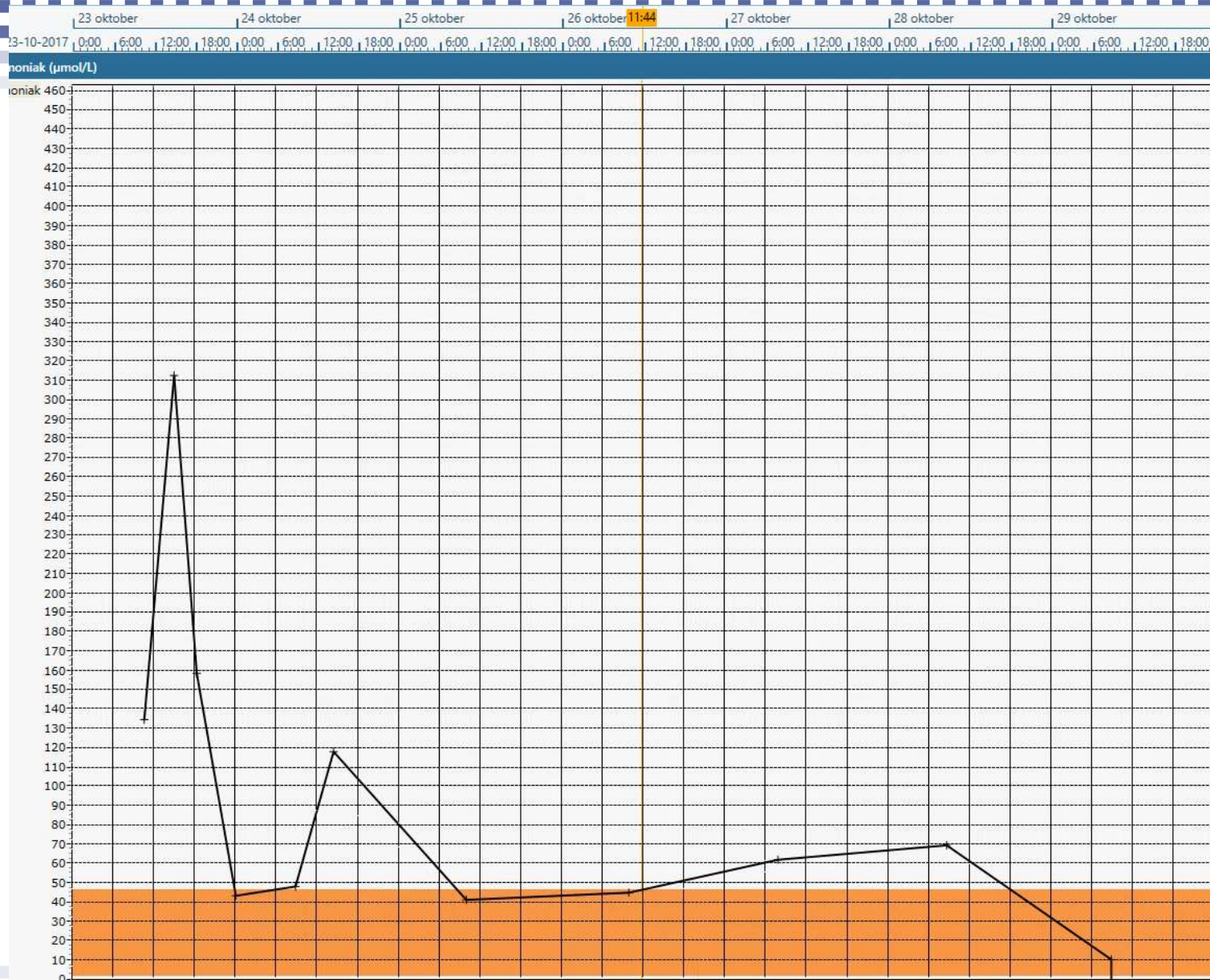
- Depakine is een korteketenvetzuur
- Bindt met carnitine en gaat dan het mitochondrion in.
- Ondergaat dan β -oxidatie.
- Als te veel depakine -> **carnitinetekort**.
- Geen mitochondriële vetzuroxidatie meet. Dus tekort acetyl-CoA
- Daardoor tekort *N*-acetylglutamic acid (NAG), essrntiele cofactor CPS-1



Dus hoeksteen behandeling:

Stop depakine en geef carnitine! Carbaglu.

Verloop casus 5



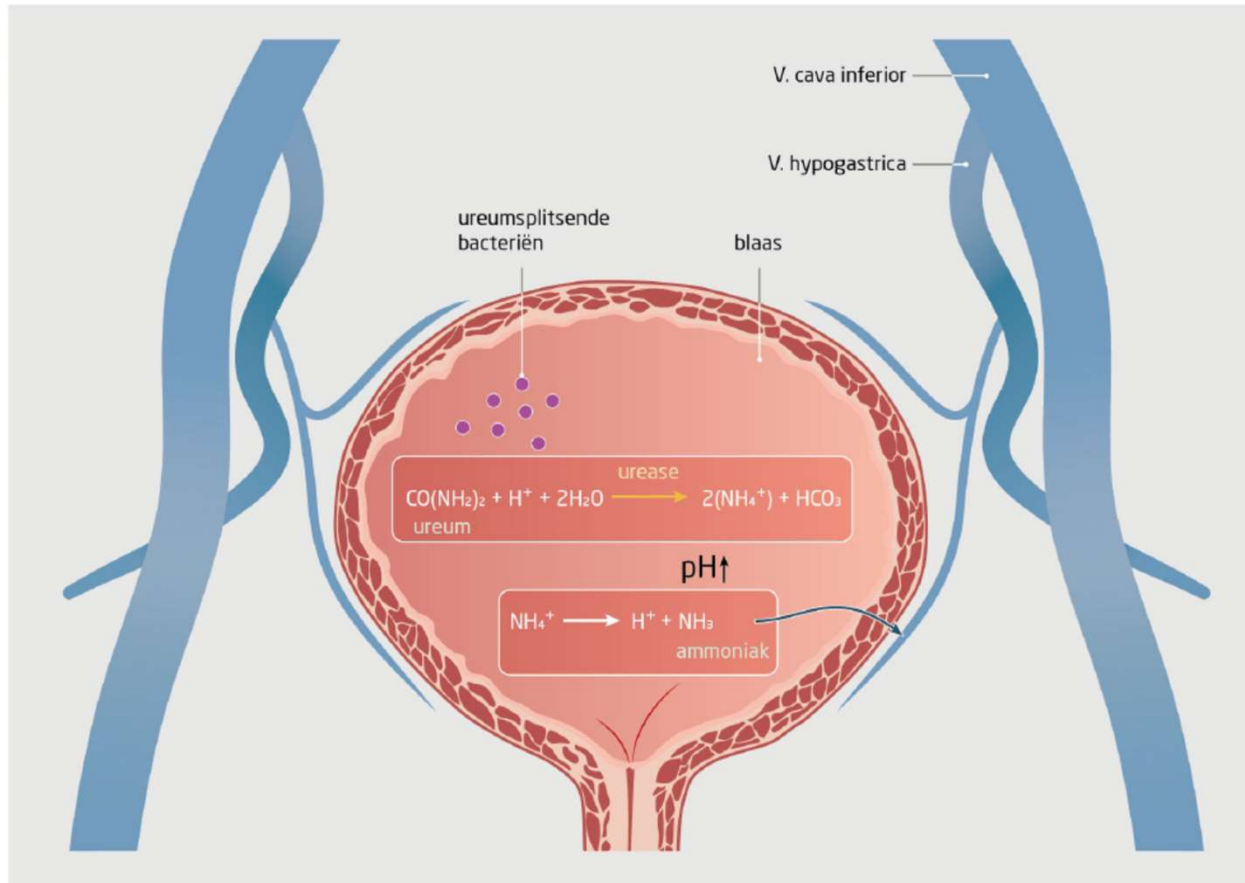
Casus 6, vrouw 27 jaar

Sjabloon: Onderzoeken: Alle (155)

Test	15-09-2018 02:02 KCL Jansen	15-09-2018 02:14 KCL	Normale waarde	Eenheid
Bloed				
<input type="checkbox"/> Glucose	7.7		3.9 - 6.1	mmol/L
<input type="checkbox"/> Glucose BG		7.7	3.9 - 6.1	mmol/L
<input type="checkbox"/> Glucose/PL			3.9 - 6.1	mmol/L
<input type="checkbox"/> Ureum	6.1		2.5 - 6.7	mmol/L
<input type="checkbox"/> Kreatinine	49		44 - 133	µmol/L
<input type="checkbox"/> CKD-EPI eGFR (Kreat)	129		15 - 120	mL/min
<input type="checkbox"/> Urinezuur			0.12 - 0.45	mmol/L
<input type="checkbox"/> Ammoniak			0.00 - 0.05	µmol/L
<input type="checkbox"/> Natrium	143		135 - 145	mmol/L
<input type="checkbox"/> Natrium BG		144	135 - 145	mmol/L
<input type="checkbox"/> Kalium	4.3		3.5 - 5.1	mmol/L
<input type="checkbox"/> Kalium BG		4.0	3.5 - 5.1	mmol/L
<input type="checkbox"/> Chloride	104		98 - 107	mmol/L
<input type="checkbox"/> Chloride BG		107	98 - 107	mmol/L
<input type="checkbox"/> Calcium	2.38		2.25 - 2.65	mmol/L
<input type="checkbox"/> Geion. Ca		1.15	1.15 - 1.29	mmol/L
<input type="checkbox"/> Geion. Ca (pH7,4)		1.20	1.15 - 1.32	mmol/L
<input type="checkbox"/> Magnesium	0.96		0.70 - 1.05	mmol/L
<input type="checkbox"/> Fosfaat	0.91		0.80 - 1.40	mmol/L
<input type="checkbox"/> Uzer			0.00 - 0.05	µmol/L
<input type="checkbox"/> Albumine			35 - 50	g/L
<input type="checkbox"/> IgG			0.00 - 0.20	g/L
<input type="checkbox"/> CRP	12		0 - 10	mg/L
<input type="checkbox"/> Transferrine			2.5 - 3.5	g/L
<input type="checkbox"/> Transferrineverzadiging			0 - 5	%
<input type="checkbox"/> Ferritine			50 - 200	µg/L
<input type="checkbox"/> Haptoglobine			2.00 - 2.00	g/L
<input type="checkbox"/> ASAT	19		0 - 40	U/L
<input type="checkbox"/> ALAT	9		0 - 40	U/L
<input type="checkbox"/> LD	232		0 - 250	U/L
<input type="checkbox"/> GGT	9		0 - 40	U/L
<input type="checkbox"/> Alkalische Fosfatase (AF)	72		0 - 120	U/L
<input type="checkbox"/> Bilirubine Totaal	8		0.00 - 1.20	µmol/L

Casus 6, vrouw 27 jaar

Sjabloon:	Onderzoeken: Alle (155)								Ref. waarde	Eenheid
Test	15-09-2018 02:02 Jansen	15-09-2018 02:14 KCL	15-09-2018 05:26 Jansen	15-09-2018 07:00 KCL	15-09-2018 09:58 KCL	15-09-2018 13:34 Atmaca	15-09-2018 16:13 Wagenm...			
▲ Bloed										
<input type="checkbox"/> Glucose	7.7							4.0 - 6.1	mmol/L	
<input type="checkbox"/> Glucose BG		7.7				11.7		4.0 - 6.1	mmol/L	
<input type="checkbox"/> Glucose/PL								4.0 - 6.1	mmol/L	
<input type="checkbox"/> Ureum	6.1				8.3		10.1	4.0 - 6.1	mmol/L	
<input type="checkbox"/> Kreatinine	49						5.0	2.5 - 7.5	mmol/L	
<input type="checkbox"/> CKD-EPI eGFR (Kreat)	129						50	55 - 90	µmol/L	
<input type="checkbox"/> Urinezuur							128	> 90	mL/min	
<input type="checkbox"/> Ammoniak			144	184	111	69	14	0.12 - 0.45	mmol/L	
<input type="checkbox"/> Natrium	143				145		143	< 45	µmol/L	
<input type="checkbox"/> Natrium BG		144					143	136 - 145	mmol/L	
<input type="checkbox"/> Kalium	4.3						3.7	136 - 145	mmol/L	
<input type="checkbox"/> Kalium BG		4.0					3.7	3.5 - 5.1	mmol/L	
<input type="checkbox"/> Chloride	104						106	3.5 - 5.1	mmol/L	
<input type="checkbox"/> Chloride BG		107					106	97 - 107	mmol/L	
<input type="checkbox"/> Calcium	2.38						2.03	97 - 107	mmol/L	
<input type="checkbox"/> Geion. Ca		1.15						2.20 - 2.65	mmol/L	
<input type="checkbox"/> Geion. Ca (pH7,4)		1.20						1.15 - 1.29	mmol/L	
<input type="checkbox"/> Magnesium	0.96							1.12 - 1.32	mmol/L	
<input type="checkbox"/> Fosfaat	0.91							0.70 - 1.05	mmol/L	
<input type="checkbox"/> Uzer								0.80 - 1.40	mmol/L	
<input type="checkbox"/> Albumine								10 - 30	µmol/L	
<input type="checkbox"/> IgG								35 - 50	g/L	
<input type="checkbox"/> CRP	12							7 - 15	g/L	
<input type="checkbox"/> Transferrine								< 10	mg/L	
<input type="checkbox"/> Transferrineverzadiging								2.0 - 3.5	g/L	
<input type="checkbox"/> Ferritine								15-50	%	
<input type="checkbox"/> Haptoglobine								10 - 140	µg/L	
<input type="checkbox"/> ASAT	19							0.28 - 2.00	g/L	
<input type="checkbox"/> ALAT	9							< 31	U/L	
<input type="checkbox"/> LD	232							< 34	U/L	
<input type="checkbox"/> GGT	9							< 247	U/L	
<input type="checkbox"/> Alkalische Fosfatase (AF)	72							< 38	U/L	
<input type="checkbox"/> Bilirubine Totaal	8							< 98	U/L	
								< 17	µmol/L	



- Proteus mirabilis
- E. Coli
- Klebsiella spp.
- Providencia spp.
- Mycobacterium spp.
- Morganella morganii
- Difteroïden
- Helicobacter Pylori

Driessen L.M. et al. Bewustzijnsdaling door hyperammonie. NtvG 2019; 163: D4013

Figuur
Hyperammonie door ureumsplitsende bacteriën in de blaas

Ureumsplitsende bacteriën produceren urease, wat het ureum uit de urine omzet naar ammoniak en bicarbonaat. De overmaat aan ammoniak in de urine wordt via diffusie opgenomen in het bloed en komt via de V. hypogastrica in de V. cava inferior terecht, waardoor de directe klaring van ammoniak door de lever wordt omzeild.

Behandeling hoog ammoniak: 2 doelen

Anabolisme

- Geef voldoende energie
- Vermijd tekort essentiële
aminozuren
vitamines/m
- Behandel oorzaak die
koorts)

Verwijdering van ammoniak/stikstof

- Geef zo min mogelijk eiwit
- Geef stikstofscavengers
fenylbutyraat)
essentieel zijn
(L-arginine of
ne.


ANTIBIOTICA
EN
ICC UROLOOG

Overweeg serieus hemodialyse als ammoniak > 200 $\mu\text{mol/L}$!

Häberle et al JIMD 2019

Take home messages:



- Symptomatische hyperammoniëmie zonder leverfalen komt regelmatig voor
 - Bij neonaten/ jonge kinderen meestal erfelijke stofwisselingsziekte. Bij volwassenen niet.
 - Indien acuut ontstaan is het levensbedreigend
 - Het is zeer goed te behandelen!
- 

DANK!

Lotte

Erasmus MC

- Janneke Langendonk
- Chantal Peltenburg
- Monique Williams
- Esmee Oussoren

m.wagenmakers@erasmusmc.nl

Maastricht UMC

- Martijn Brouwers

Rijnstate

- Sean Roerink



Carla Hollak



Mirjam
Langeveld



Barbara Sjouke



Abel Thijs



Mirian Janssen



& Alexander Rennings



Janneke Langendonk



Margreet
Wagenmakers



Chantal
Peltenburg



Martijn Brouwers



Melanie van der Klauw



Sonja van Onckenburg



Liesette Koens (neuroloog)

www.investof.nl

Fellows:

- Annika Berends (UMCG)
- - Mark Wijnen (EMC)



David Cassiman

& Wouter Meerseman