

Hiperamonemia jako rzadka przyczyna ciężkich zaburzeń świadomości na oddziale intensywnej terapii

Hyperammonemia as a rare cause of severe consciousness disorders in an intensive care unit

Kamil Chudziński

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii CSK MSWiA w Warszawie; kierownik: lek. Piotr Orlicz

Streszczenie. Zaburzenia świadomości występują u większości pacjentów przyjmowanych na oddziały intensywnej terapii (OIT). Jedną z ich rzadkich przyczyn może być hiperamonemia. Na OIT został przyjęty 28-letni pacjent z zaburzeniami świadomości o niejasnym pochodzeniu. Wykluczono zatrucie alkoholem, lekami oraz środkami psychoaktywnymi. W dzieciństwie rozpoznano u niego hiperamonemię typu 2 – od wielu lat nie stosował zalecanej terapii. W chwili przyjęcia podsypiający, bez kontaktu logicznego, okresowo pobudzony. W tomografii komputerowej głowy wykluczono obrzęk mózgu. W badaniach laboratoryjnych krwi z odchyłen stwierdzono jedynie hipoglikemię (40 mg/dl), duże stężenia amoniaku (140 µg/dl) oraz hiperbilirubinemię (3,52 mg/dl). Włączono sedację, ciągły wlew glukozy, odpowiednią dietę; podano dożylnie leki zmniejszające stężenie amoniaku w surowicy, a wobec utrzymujących się zaburzeń świadomości rozpoczęto ciągłą hemodiafiltrację żylną-żylną, uzyskując w ciągu kilku dni poprawę stanu umożliwiającą wypisanie pacjenta do domu. Hiperamonemia musi być rozpatrywana jako jedna z przyczyn zaburzeń świadomości. Szybkie rozpoznanie i wdrożenie właściwego leczenia pozwala uniknąć uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i śmierci pacjenta.

Słowa kluczowe: hiperamonemia, genetyka, metabolizm, leczenie diety

Abstract. Consciousness disorders occur in most patients admitted into intensive care units. One of their rare causes may be hyperammonemia. A 28-year-old male was admitted to the intensive care unit due to a consciousness disorder of an unspecified origin. Alcohol, drug or other psychoactive medicament poisoning was excluded. In childhood he was diagnosed with hyperammonemia type 2 – for many years he has not been following the recommended therapy. On admission he was drowsy, without any logic contact, sometimes excited. Cerebral edema was excluded after performing a CT scan. In laboratory blood tests it was alleged that only hypoglycemia (40 mg/dl), high ammonia concentration (140 mcg/dl) and hyperbilirubinemia (3.52 mg/dl) were present. The sedation, continuous infusion of glucose, an appropriate diet and intravenous medicines reducing ammonia serum concentration were applied. Consciousness disorders were still observed, therefore it was decided to start continuous venovenous hemodiafiltration – this caused that the general state of the patient to get better, and the patient was discharged home. Hyperammonemia should be considered as one of the causes of consciousness disorders. Quick and correct diagnosis and treatment allows doctors to avoid the damage to the central nervous system and the patient's death.

Key words: hyperammonemia, genetics, diet therapy, metabolism

Nadesłano: 27.03.2018. Przyjęto do druku: 25.06.2018
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2018; 96 (3): 237–240
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

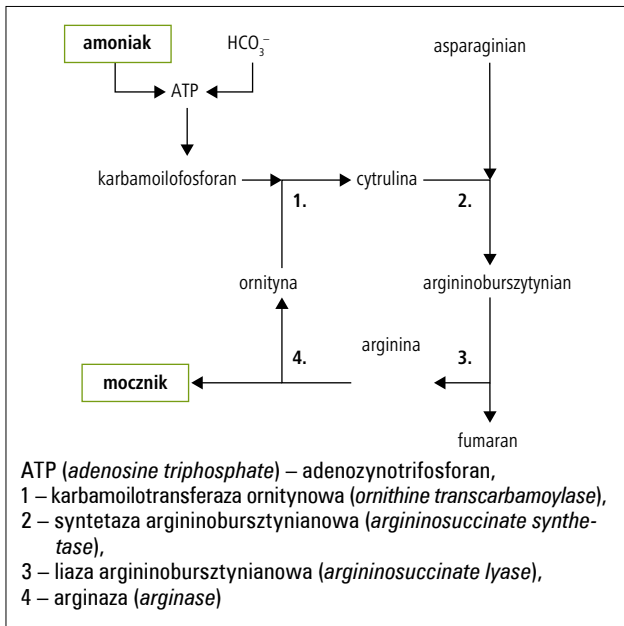
Adres do korespondencji

lek. Kamil Chudziński
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii CSK MSWiA
ul. Wotoska 137, 02-507 Warszawa
e-mai: kamil_chudz@o2.pl

Wstęp

Amoniak jest toksycznym produktem rozpadu aminokwasów – podstawowych składników budulcowych białek. Produkowany jest w większości tkanek człowieka.

Po sprzężeniu do nietoksycznej glutaminy trafia drogą krwi do wątroby, gdzie w efekcie przemian enzymatycznych cyklu mocznikowego (ryc. 1.) zostaje przekształcony w mocznik, który wydalany jest wraz z moczem przez nerki. Istotnym źródłem amoniaku są również



Rycina. Reakcje cyklu mocznikowego (opracowanie własne)
Figure. Reactions of the urea cycle (own work)

bakterie jelitowe, które posiadając enzym ureazę, rozkładają mocznik do amoniaku. Drogą żyły wrotnej amoniak dostaje się bezpośrednio do wątroby. Także nerki mają zdolność produkcji amoniaku, który mogą uwalniać do krwi bądź moczu, regulując w ten sposób gospodarkę kwasowo-zasadową ustroju [1]. Amoniak jest szczególnie toksyczny dla mózgu – łatwo przekracza i uszkadza barierę krew–mózg, zaburza procesy neurotransmisji i metabolizm komórek ośrodkowego układu nerwowego (OUN), wywołując w ten sposób obrzęk mózgu [2].

Hiperamonemia jest stanem charakteryzującym się zwiększonym stężeniem amoniaku w surowicy krwi, prowadzącym do uszkodzenia OUN i nierzadko śmierci. W zależności od przyczyny podzielić ją można na pierwotną i wtórną oraz wrodzoną i nabytą (tab. 1.) [2].

Rozpoznanie hiperamonemii ustala się na podstawie zwiększonego stężenia amoniaku w surowicy krwi (>70 µg/d) oraz występowania takich objawów, jak zaburzenia świadomości, drgawki uogólnione, wymioty i śpiączka. Rozpoznanie, a tym samym leczenie choroby bywa opóźnione, co może prowadzić do trwałych uszkodzeń OUN i śmierci. Wśród pacjentów OIT często obserwuje się różne rodzaje zaburzeń świadomości. Wśród ich najczęstszych przyczyn należy uwzględnić zaburzenia wodno-elektrolitowe oraz metaboliczne (np. hipoglikemia, hiponatremia czy hiperamonemia). Na większości OIT nie oznacza się rutynowo stężenia amoniaku, dlatego rozpoznanie tej potencjalnie śmiertelnej choroby może być znacznie opóźnione lub wręcz niemożliwe, a hiperamonemię zawsze należy uwzględnić

w diagnostyce różnicowej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami świadomości, zwłaszcza o niejasnej etiologii

Opis przypadku

28-letni mężczyzna został przyjęty na OIT CSK MSWiA z powodu ciężkich zaburzeń świadomości o niejasnej przyczynie, poprzedzonych nasilonymi nudnościami i wymiotami. W chwili przyjęcia pacjent był w stanie ogólnym ciężkim, przytomny, bez kontaktu logicznego, nieorientowany co do miejsca i czasu, podsypiający, okresowo pobudzony i agresywny, wydolny oddechowo i krążeniowo. Na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR) wykonano podstawową diagnostykę laboratoryjną i obrazową. W badaniu krwi stwierdzono jedynie hipokaliemię (2,8 mmol/l), hipoglikemię (40 mg/dl) oraz hiperbilirubinemię (3,52 mg/dl). Wykonano oznaczenie stężeń alkoholu etylowego, alkoholi niespożywczych oraz pełen panel toksykologiczny (amfetamina, kanabinoidy, mefdron, trójpięścieniowe leki przeciwdepresyjne, opioidy, benzodiazepiny) – wyniki tych badań były ujemne. W tomografii komputerowej mózgu nie stwierdzono nieprawidłowości. Mimo wyrównania kaliami oraz glikemii zaburzenia świadomości narastały, dlatego pacjent został przyjęty na OIT. Z wywiadu zebranego po kilku godzinach od matki wynikało, że w rodzinie odnotowano kilka zgonów młodych mężczyzn o nieustalonej przyczynie. U pacjenta w dzieciństwie rozpoznano hiperamonemię typu II związaną z defektem enzymatycznym cyklu mocznikowego (niedobór transkarbamoylasy ornitynowej). Pacjent od wielu lat nie stosował zalecanej terapii, w tym specjalnej diety. Nie leczył się z powodu innych chorób przewlekłych. Negował stosowanie używek. W badaniu przedmiotowym nie odnotowano istotnych odchyśleń od normy. Przy przyjęciu na OIT stężenie amoniaku wynosiło 140 µg/dl (norma: 35–70 µg/dl). Pacjenta oceniono w skalach rokowniczych stosowanych w intensywnej terapii (tab. 2.).

Na OIT z powodu pobudzenia włączono analgesodację dożylnym wlewem deksmedetomidyny, zastosowano tlenoterapię bierną przez maskę twarzową, zbilansowaną płynoterapię, w tym ciągły dożylny wlew 10% roztworu glukozy, podano leki zmniejszające stężenie amoniaku (benzoesan i fenylooctan sodu), argininę oraz 15% wlew mannitolu w ramach profilaktyki obrzęku mózgu. Przeprowadzono również dekontaminację przewodu pokarmowego ryfaksymina. Włączono żywienie pozajelitowe oraz do przewodu pokarmowego z dużym ograniczeniem podaży białka (<5 g/d) i jednocześnie z dużą kalorycznością (2500–3000 kcal). Po włączeniu leczenia stan pacjenta na krótko się poprawił – nie obserwowano deficytów neurologicznych. Stężenia amoniaku oscylowały wokół górnej granicy normy. Na przełomie 3. i 4. doby hospitalizacji stan pacjenta gwałtownie

Tabela 1. Klasyfikacja hiperamonemii [2]
Table 1. Classification of hyperammonemia [2]

hiperamonomia			
pierwotna	wtórna	wrodzona	nabyta
niedobór jednego z enzymów cyklu mocznikowego	niedobór enzymów lub mediatorów innych niż cykl mocznikowy szlaków metabolicznych związanych z przemianami lub dystrybucją amoniaku	defekt genetyczny skutkujący niedoborem enzymów w szlakach metabolicznych związanych z amoniakiem	pozostałe przyczyny
typ 2 (najczęstszy) – niedobór transkarbamoilazy ornitynowej	kwasice organiczne – zaburzenia metabolizmu aminokwasów rozgałęzionych (kwasica propionowa, metylomalonowa, izowalerianowa)	defekty enzymów cyklu mocznikowego (hiperamonomie pierwotne)	niewydolność wątroby (toksyczna, poalkoholowa, pozapalna, niedokrwienne i inne)
	uszkodzenie wątroby	zespół hiperinsulinizm–hiperamonomia	polekowa (np. kwas walproinowy)
		kwasice organiczne (hiperamonomie wtórne)	rozwrost flory bakteryjnej przewodu pokarmowego

Tabela 2. Skale APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) i SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)
Table 2. APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

skala rokownicza	liczba punktów	szacowana śmiertelność (%)
APACHE II	15	22
SOFA	5	<33

się pogorszył – nastąpiła utrata przytomności, obserwowano osłabione odruchy ścięgniste i obronne z gardła oraz *tachypnoe* do 25 oddechów/min. Na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej uwidoczniono zagęszczenia miąższowe w płucach, w tomografii komputerowej głowy wykluczono obrzęk mózgu. W badaniach laboratoryjnych z odchyłen stwierdzono stężenie amoniaku 800 µg/dl i ponad 10-krotne zwiększenie stężenia CRP w stosunku do wartości z dnia przyjęcia (88,9 mg/dl; norma: <5 mg/dl) przy prawidłowym stężeniu prokalcytoniny (PCT; norma: <0,5 ng/l). Rozpoznano szpitalne zapalenie płuc wiktające przetóm hiperamonemiczny; pacjent został zaintubowany rurką ustno-tchawiczą, włączono analgesodację (propofol, fentanyl) i podłączono go do respiratora w trybie ASV (*adaptive support ventilation*) ze stężeniem tlenu w mieszaninie wdechowej 30%. Włączono antybiotykoterapię o szerokim spektrum (ampicylina z sulbaktamem) oraz rozpoczęto ciągłą żylną-żylną hemodiafiltrację (CVVHDF) z antykoagulacją cytrynianową i ultrafiltracją 50–100 ml/h według bilansu płynów. Po 5 dniach zakończono cykl terapii nerkozastępczej i sedację oraz ekstubowano pacjenta – nie obserwowano nieprawidłowości w badaniu

neurologicznym. Uzyskano zmniejszenie stężenia amoniaku do wartości prawidłowych, zmniejszenie wskaźników zapalnych oraz regresję zmian zapalnych w płucach w badaniach obrazowych. Włączono dietę doustną ustaloną przez dietetyka, pouczono pacjenta odnośnie do trybu życia i w stanie ogólnym dobrym w 20. dobie pobytu wypisano go do domu.

Dyskusja

Zaburzenia świadomości są jednym z najczęściej obserwowanych objawów u pacjentów przyjmowanych na OIT. Szacuje się, że nawet do 80% pacjentów tych oddziałów prezentuje różne zaburzenia świadomości [4]. W odniesieniu do tych pacjentów odnotowano większą śmiertelność i dłuższy czas pobytu w szpitalu w porównaniu z pacjentami bez tych odchyłen [5]. Do najczęstszych przyczyn zaburzeń świadomości zalicza się: uszkodzenia OUN (np. krwiaki, udary, obrzęki mózgu, neuroinfekcje), zaburzenia wodno-elektrolitowe i metaboliczne (np. odwodnienie, kwasice metaboliczne, hipoglikemia, hiponatremia, hipernatremia, mocznica, hiperamonemia), zatrucia (lekami m.in. nasennymi, opioidami, lekami przeciwdepresyjnymi, tlenkiem węgla, alkoholem, środkami odurzającymi), sepsą, różne rodzaje wstrząsu, ciężką niedokrwistość, zespoły odstawiennicze od alkoholu i inne. W diagnostyce zaburzeń świadomości wykonuje się podstawowe badania laboratoryjne (morfologia krwi obwodowej, elektrolity, CRP, PCT, gazometria krwi tętniczej, aminotransferazy, bilirubina, mocznik, kreatynina, badanie ogólne moczu) oraz podstawowe testy toksykologiczne. Z badań obrazowych podstawowe znaczenie ma tomografia komputerowa głowy, pozwalająca wykluczyć większość zmian w OUN. Przy podejrzeniu neuroinfekcji ocenia się również płyn mózgowo-rdzeniowy [4].

W zależności od odchyień w wymienionych badaniach można ustalić właściwe rozpoznanie i rozpocząć leczenie. Oznaczenie stężenia amoniaku nie jest rutynowo wykonywane i w większości polskich szpitali niedostępne. U opisanego pacjenta rozpoznanie przyczyny ciężkich zaburzeń świadomości było trudne, ponieważ wykluczono wszystkie najważniejsze ich przyczyny w badaniach dodatkowych. Dopiero wywiad rodzinny skierował diagnostykę we właściwym kierunku.

Hiperamonemia typu II jest najczęstszą na świecie pierwotną hiperamonemią. Dziedziczona jest recesywnie, gen warunkujący chorobę znajduje się na chromosomie X, dlatego występuje ona głównie u mężczyzn. Szacuje się, że dotyka 1–9 osób na 100 000 [2]. Choroba często ujawnia się już u niemowląt, przejawiając się spadkiem energii, rozdrażnieniem, osłabieniem reakcji na bodźce, niechęcią do jedzenia, trudnościami w ssaniu i wymiotami. Nierzadko u dzieci występują napady drgawek i ataksja. Opóźnienie w ustaleniu rozpoznania prowadzi do wystąpienia obrzęku mózgu i śmierci na skutek wklonowania struktur głębokich mózgu w naturalne otwory w czaszce, co prowadzi do zatrzymania krążenia [2]. Ze względu na różną ekspresję genu kodującego karbamoilotransferazę onitynową u niektórych osób pierwsze objawy choroby mogą ujawniać się w późniejszym wieku, zazwyczaj jednak przed 40. rokiem życia. Nierzadko do ich wystąpienia przyczynia się głodzenie, nadmierne wysiłki fizyczne, ciężka infekcja czy stosowanie przez dłuższy czas diety bogatobiałkowej (sportowcy).

Leczenie choroby polega na zapobieganiu hiperamonemii i alternatywnych sposobach wydalania amoniaku z organizmu. Stosowana jest dieta ze znacznym ograniczeniem białka. Energię (kaloryczność) w diecie uzyskuje się z podaży cukrów oraz tłuszczów; suplementuje się również niezbędne aminokwasy (zwłaszcza argininę wchodzącą w skład cyklu mocznikowego). Oprócz restrykcji dietetycznych stosuje się leki przyspieszające wydalanie amoniaku z organizmu (fenylomaślan, fenylloctan i benzoetan sodu). W przypadku przełomu hiperamonemicznego obserwowanego u opisanego pacjenta, wywołanego najpewniej zapaleniem płuc, stosuje się dietę bezbiałkową – energię uzyskuje się z ciągłej podaży glukozy i lipidów, oraz przeprowadza się dekontaminację przewodu pokarmowego, podając ryfaksyminę lub neomycynę, eliminując w ten sposób bakterie jelitowe będące istotnym źródłem amoniaku. Stosuje się także dożylnie preparaty argininy oraz leki przyspieszające eliminację amoniaku z organizmu [2]. Najszybszą i najskuteczniejszą metodą eliminacji amoniaku z krwi są terapie nerkozastępcze [7]. Z powodu niewielkiej liczby opisanych przypadków pacjentów z hiperamonemią nie ma ustalonego konsensusu, kiedy i u których pacjentów rozpoczynać terapię nerkozastępczą. Wydaje się, że należy rozważyć to u pacjentów z ciężką hiperamonemią (stężenie amoniaku przekroczone ponad 3-krotnie);

u pacjentów z objawami encefalopatii niepoddającymi się leczeniu zachowawczemu bądź utrzymującymi się wiele godzin oraz u pacjentów z obrzękiem mózgu [7]. Technika z wyboru są hemodializy przerywane, jednak u pacjentów w bardzo ciężkim stanie, z niewydolnością krążenia bądź z obrzękiem mózgu wydaje się, że należy przeprowadzić ciągłą hemodializę żyłno-żylną (CVVHD) lub hemodiafiltrację (CVVHDF), unikając tym samym gwałtownych przesunięć płynowych. Nie ma ustalonego czasu trwania terapii – kluczowe wydaje się ustępowanie zaburzeń świadomości, a nie samo zmniejszanie się stężenia amoniaku w surowicy. Równoległe z terapią nerkozastępczą zawsze należy stosować opisane wcześniej leczenie zachowawcze [7].

Rokowanie w hiperamonemii typu II jest poważne. Poprawia je szybkie rozpoznanie choroby oraz przestrzeganie zaleceń w zakresie diety i farmakoterapii. W przypadku trudności z opanowaniem choroby i ciężkimi nawrotami objawów opcją terapeutyczną pozostaje ortotopowe przeszczepienie wątroby [2].

Wnioski

Hiperamonemia jest bardzo rzadką i trudną diagnostycznie przyczyną ciężkich zaburzeń świadomości. Oznaczenie stężenia amoniaku powinno być obowiązkowe u wszystkich pacjentów z zaburzeniami świadomości o niejasnej przyczynie, zwłaszcza gdy wyniki podstawowych badań laboratoryjnych są prawidłowe. Pacjenci z podejrzeniem tej choroby powinni być leczeni w szpitalach wielospecjalistycznych z dostępem do pełnoprofilowego laboratorium. Szybka i właściwa terapia pozwala uniknąć groźnych powikłań neurologicznych oraz śmierci pacjentów z hiperamonemią.

Piśmiennictwo

1. Adeva MM, Souto G, Blanco N, Donapetry C. Ammonium metabolism in humans, *Metabolism*, 2012; 61 (11): 1495–1511
2. Auron A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Nephrol*, 2012; 27 (2): 207–222
3. Walker V. Severe hyperammonaemia in adults not explained by liver disease. *Ann Clin Biochem*, 2012; 49 (Pt 3): 214–228
4. da Silva R, Faria B, Moreno RP. Delirium in intensive care: an under-diagnosed reality. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2013; 25 (2): 137–147
5. Zhang Z, Pan L, Ni H. Impact of delirium on clinical outcome in critically ill patients: a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*, 2013; 35 (2): 105–111
6. Walker V. Ammonia toxicity and its prevention in inherited defects of the urea cycle. *Diabetes Obes Metab*, 2009; 11 (9): 823–835
7. Gupta D, Fennes AZ, Hootkins R. The role of RRT in hyperammonemic patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016; 11 (10): 1872–1878