

Kurs POWER

„Diagnostyka i opieka medyczna nad
pacjentem z wrodzoną wadą metabolizmu
– rola lekarza POZ/pediatry”

Kiedy jest zagrożenie zdrowia lub życia u pacjentów z hiperamonemią? Zaburzenia cyklu mocznikowego

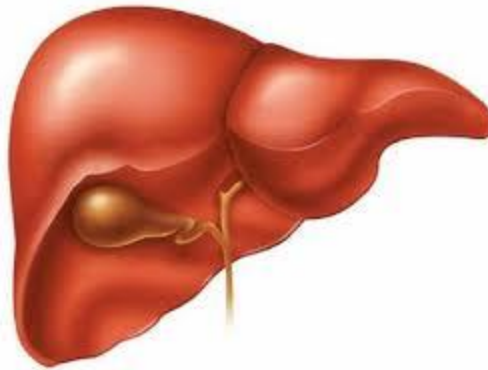
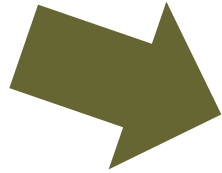
Joanna Taybert

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Warszawa, 1-2 października 2020 roku.

Produkty
dezaminacji
tkankowej



Cykl mocznikowy



Mocznik

Amoniak
pochodzenia
jelitowego



Żyła wrotna

Żyła główna dolna

Hiperamonemia

Hiperamonemia = podwyższone/wysokie stężenie amoniaku

- jest objawem
- nie jest rozpoznaniem
- wymaga diagnostyki szczegółowej

Przyczyny:

- wrodzone (np. wrodzone wady metabolizmu, wady wrodzone)
- nabyte

Zagraża wystąpieniem obrzęku mózgu ← neurotoksyczność amoniaku

Wczesne rozpoznanie i włączenie leczenia

→ wpływ na rokowanie

Hiperamonemia

Prawidłowe stężenie amoniaku:

Noworodki: $< 110 \text{ umol/l}$ (190 ug/dl)

Starsze niemowlęta – dorośli: $< 80 \text{ umol/l}$ (140 ug/dl)

Hiperamonemia – podejrzenie wrodzonej wady metabolizmu:

Noworodki: $> 150 \text{ umol/l}$ (260 ug/dl)

Starsze niemowlęta – dorośli: $> 100 \text{ umol/l}$ (175 ug/dl)

$$\text{Amoniak} - \text{umol/l} = 0,59 \times \text{ug/dl}$$

Hiperamonemia??!!



Noworodek

- wywiad okołoporodowy nieobciążony (dziecko eutroficzne, poród o czasie, dobra ocena w skali Apgar)
- 1 dż bez objawów niepokojących
- następnie trudności w karmieniu, wymioty
- hiperwentylacja, senność, drgawki, śpiączka

Dziecko / nastolatek / osoba dorosła

- okresowo/nawracające nudności, wymioty, bóle głowy
- incydenty zaburzeń zachowania, agresji; trudności szkolne
- zaburzenia świadomości/osobowości, ataksja, śpiączka, ew. drgawki
- awersja do białka

W każdym wieku

- rozpoznanie zespołu Reye'a przy (miernie nasilonej) infekcji

Table 1 Clinical signs and symptoms of acute and chronic presentations of UCDs, and triggering factors for hyperammonemia in UCD patients

Acute presentation	Chronic presentation
• Altered level of consciousness (from somnolence and lethargy to coma) mimicking encephalitis or drug intoxication • Acute encephalopathy (see below) • Seizures (generally not isolated but along with an altered level of consciousness) • Ataxia (generally associated with altered consciousness level) • Stroke-like episodes • Transient visual loss • Vomiting and progressive poor appetite • Liver failure • Multiorgan failure • Peripheral circulatory failure • "Post-partum psychosis" • Psychiatric symptoms (hallucinations, paranoia, mania, emotional or personality changes) <u>In neonates:</u> • sepsis-like picture, temperature instability • respiratory distress, hyperventilation	• Confusion, lethargy, dizziness • Migraine-like headaches, tremor, ataxia, dysarthria • Asterixis (in adults) • Learning disabilities, neurodevelopmental delay, mental retardation • Chorea, cerebral palsy • Protracted cortical visual loss • Progressive spastic diplegia or quadriplegia (described in ARG1D and HHH syndrome) • Protein aversion, self-selected low-protein diet • Abdominal pain, vomiting • Failure to thrive • Hepatomegaly, elevated liver enzymes • Psychiatric symptoms: hyperactivity, mood alteration, behavioural changes, aggressiveness • Self-injurious behaviour • <i>Autism-like symptoms</i> • Fragile hair (typical for ASLD) • <i>Dermatitis</i> • Specific neuropsychological phenotype in heterozygous OTC females • Episodic character of signs and symptoms

Hiperamonemia

– czynniki prowokujące ujawnienie się zaburzeń przemiany amoniaku

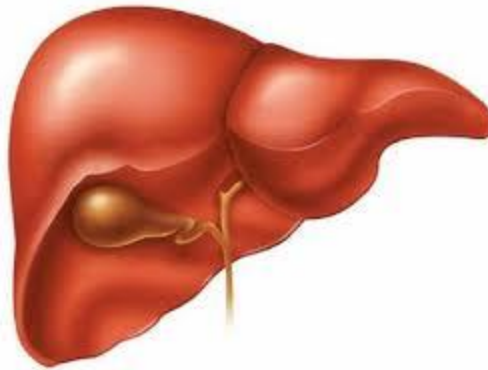
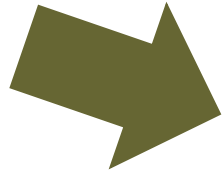
- Infekcje
 - Gorączka
 - Wymioty
 - Krwawienie dojelitowe lub wewnętrzne
 - Zmniejszona podaż energii lub białka (np. przedłużone głodzenie przez zabiegami operacyjnymi, stany utraty masy ciała u noworodków)
 - Katabolizm i involucja macicy w okresie połogu (gł. u ♀ z deficytem OTC)
 - Chemioterapia, stosowanie dużych dawek glukokortykosteroidów
 - Przedłużone lub nasilone ćwiczenia fizyczne
 - Zabiegi chirurgiczne w znieczuleniu ogólnym
 - Nietypowe obciążenie białkiem (np. „a barbecue”, żywienie pozajelitowe)
 - Leki: głównie walproinian y i L-asparaginaza
-
- Z dekompensacją hiperamonemiczną związane były także: topiramata, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, piramidon, furosemid, hydrochlorotiazyd, salicylany.

- Hiperamonemia?

• **Hiperamonemia!**

- I co dalej ??!!

Produkty
dezaminacji
tkankowej



Cykl mocznikowy



Mocznik

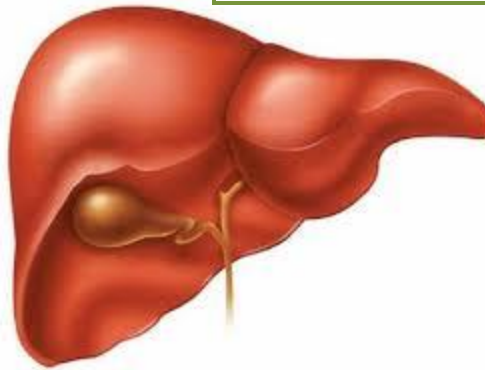
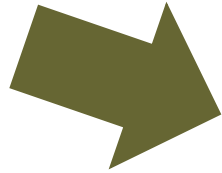
Amoniak
pochodzenia
jelitowego



Żyła wrotna

Żyła główna dolna

Produkty
dezaminacji
tkankowej



- Niewydolność wątroby
- Marskość wątroby
- Przetoki wewnątrzwątrobowe, ż.wrotna-ż.główna dolna

Cykl mocznikowy



Mocznik

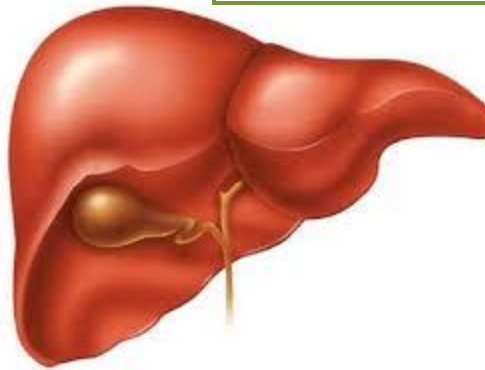
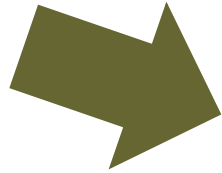
Amoniak
pochodzenia
jelitowego



Żyła wrotna

Żyła główna dolna

Produkty
dezaminacji
tkankowej



- Niewydolność wątroby
- Marskość wątroby
- Przetoki wewnątrzwątrobowe, ż.wrotna-ż.główna dolna

Cykl mocznikowy



Mocznik

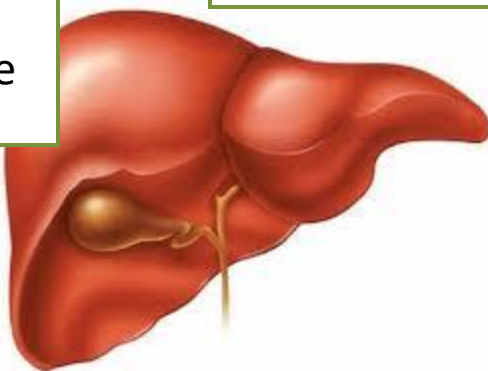
Żyła główna dolna



- Dysbakterioza jelitowa
- Krwotok do przewodu pokarmowego
- Zakażenie układu moczowego ureazo-dodatnimi bakteriami wytwarzającymi amoniak

- Terapia walproinianami
- Terapia L-asparaginazą
- Stany nagłego katabolizmu białek (onkologia, krwotok do przewodu pokarmowego)
- Stany po podaniu źródeł azotu (żywienie pozajelitowe, irygacje roztworem glicyny – urologia)

- Niewydolność wątroby
- Marskość wątroby
- Przetoki wewnątrzwątrobowe, ż.wrotna-ż.główna dolna



Cykl mocznikowy

Mocznik

Żyła główna dolna

- Dysbakterioza jelitowa
- Krwotok do przewodu pokarmowego
- Zakażenie układu moczowego ureazo-dodatnimi bakteriami wytwarzającymi amoniak

- Terapia walproinianami
- Terapia L-asparaginazą
- Stany nagłego katabolizmu białek (onkologia, krwotok do przewodu pokarmowego)
- Stany po podaniu źródeł azotu (żywienie pozajelitowe, irygacje roztworem glicyny – urologia)

- Niewydolność wątroby
- Marskość wątroby
- Przetoki wewnątrzwątrobowe, ż.wrotna-ż.główna dolna



Cykl moc

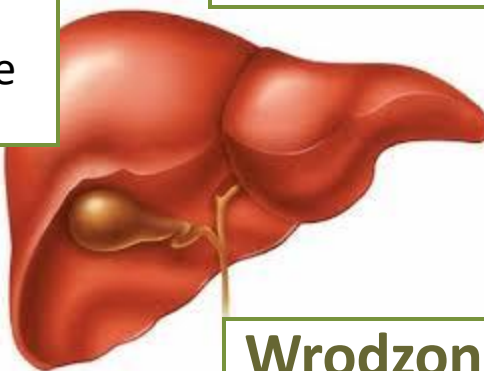
Wrodzone wady metabolizmu

- Pierwotne zaburzenia cyklu mocznikowego
- Kwasice organiczne
- Inne

- Dysbakterioza jelitowa
- Krwotok do przewodu pokarmowego
- Zakażenie układu moczowego ureazo-dodatnimi bakteriami wytwarzającymi amoniak

- Terapia walproinianami
- Terapia L-asparaginazą
- Stany nagłego katabolizmu białek (onkologia, krwotok do przewodu pokarmowego)
- Stany po podaniu źródeł azotu (żywienie pozajelitowe, irygacje roztworem glicyny – urologia)

- Niewydolność wątroby
- Marskość wątroby
- Przetoki wewnątrzwątrobowe, ż.wrotna-ż.główna dolna



Cykl moc

Wrodzone wady metabolizmu

- Pierwotne zaburzenia cyklu mocznikowego
- Kwasice organiczne
- Inne

- Dysbakterioza jelitowa
- Krwotok do przewodu pokarmowego
- Zakażenie układu moczowego ureazo-dodatnimi bakteriami wytwarzającymi amoniak

- Złe pobranie, długie przechowywanie próbki, etc...



Diagnostyka hiperamonemii

Hiperamonemia

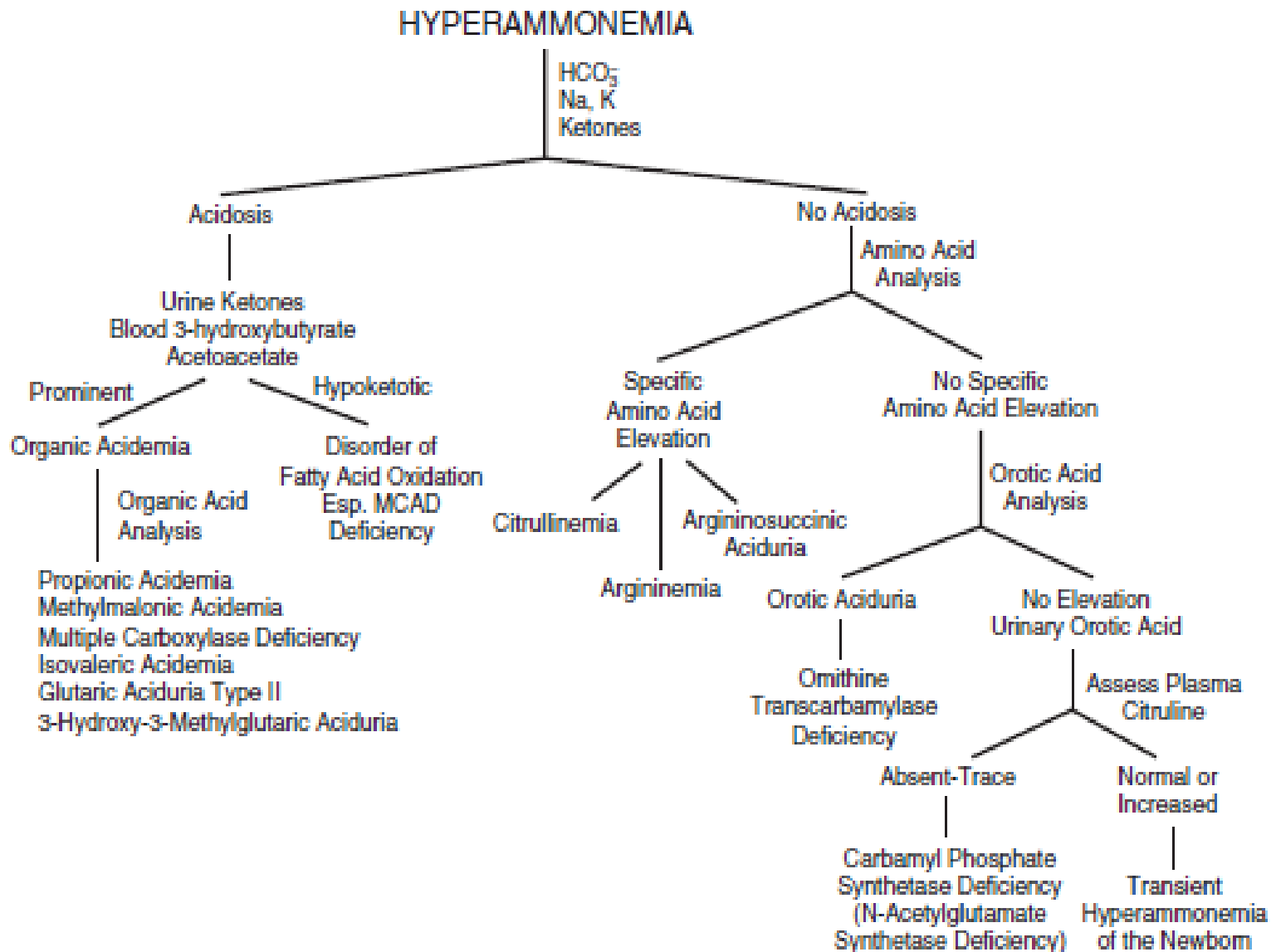
Badania podstawowe:

- **gazometria**
(jony, luka anionowa)
- **ketony**
 - mocz
 - krew: Kwas 3-hydroksymasłowy, acetoctowy
- Inne
 - Morfologia
 - Transaminazy, koagulogram, in
- Badania obrazowe
 - Usg jamy brzusznej
 - W kierunku obrzęku mózgu
 - Echo serca

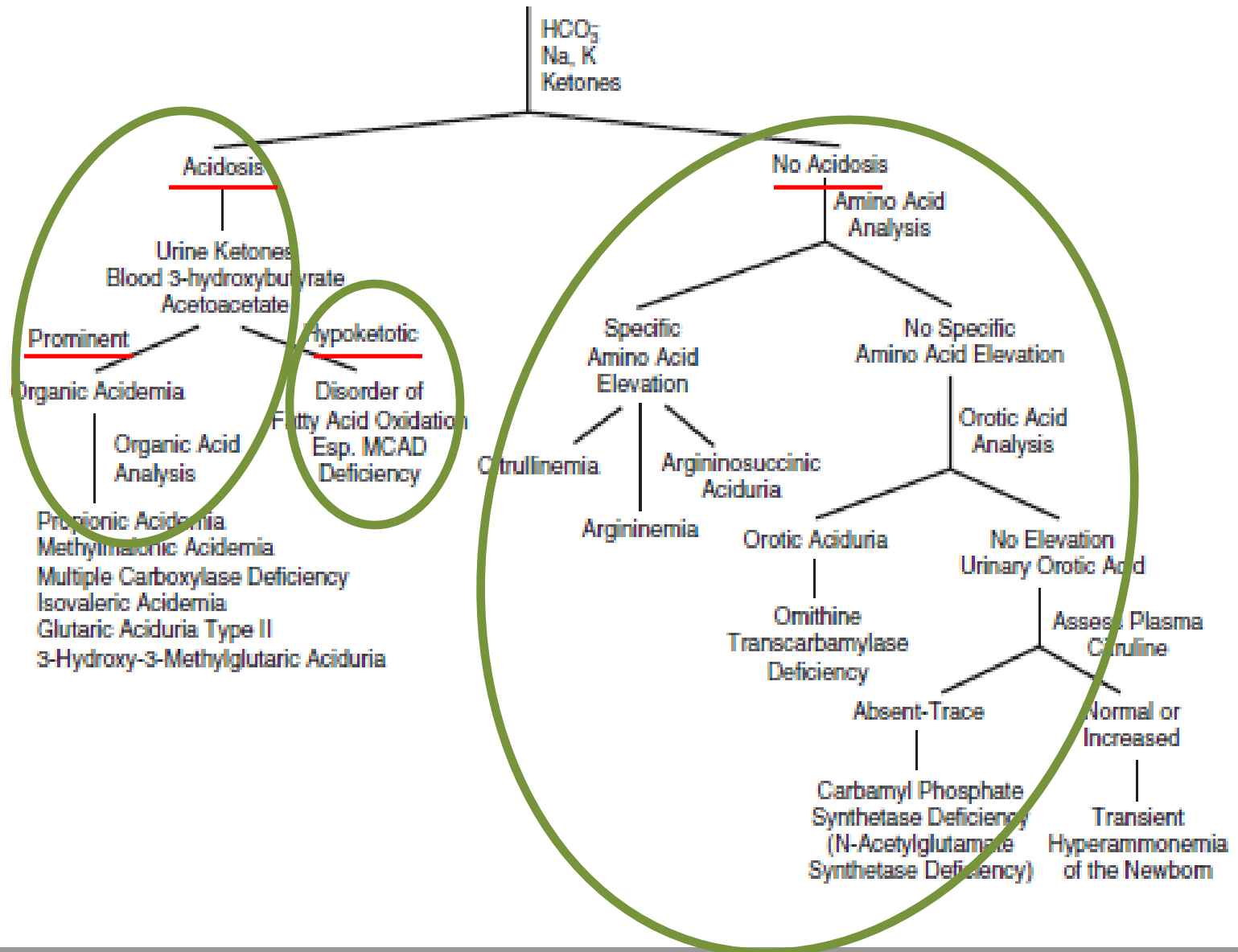
Hiperamonemia

Badania podstawowe:

- **gazometria !**
(jony, luka anionowa)
- **ketony !**
 - mocz
 - krew: Kwas 3-hydroksymaśłowy, acetooctowy
- Inne
 - Morfologia
 - Transaminazy, koagulogram, in
- Badania obrazowe
 - Usg jamy brzusznej
 - W kierunku obrzęku mózgu
 - Echo serca



HYPERAMMONEMIA



Hiperamonemia

Badania metaboliczne:

Krew :

- Aminokwasy w osoczu/surowicy – metoda ilościowa
- Profil acylokarnityn w suchej kropli krwi metodą MS/MS

Mocz:

- Profil kwasów organicznych w moczu metodą GCMS
- Kwas orotowy
- Aminokwasy w moczu (DZM) – metoda ilościowa

Hiperamonemia

Badania metaboliczne:

Krew :

Surowica 0,5-1ml

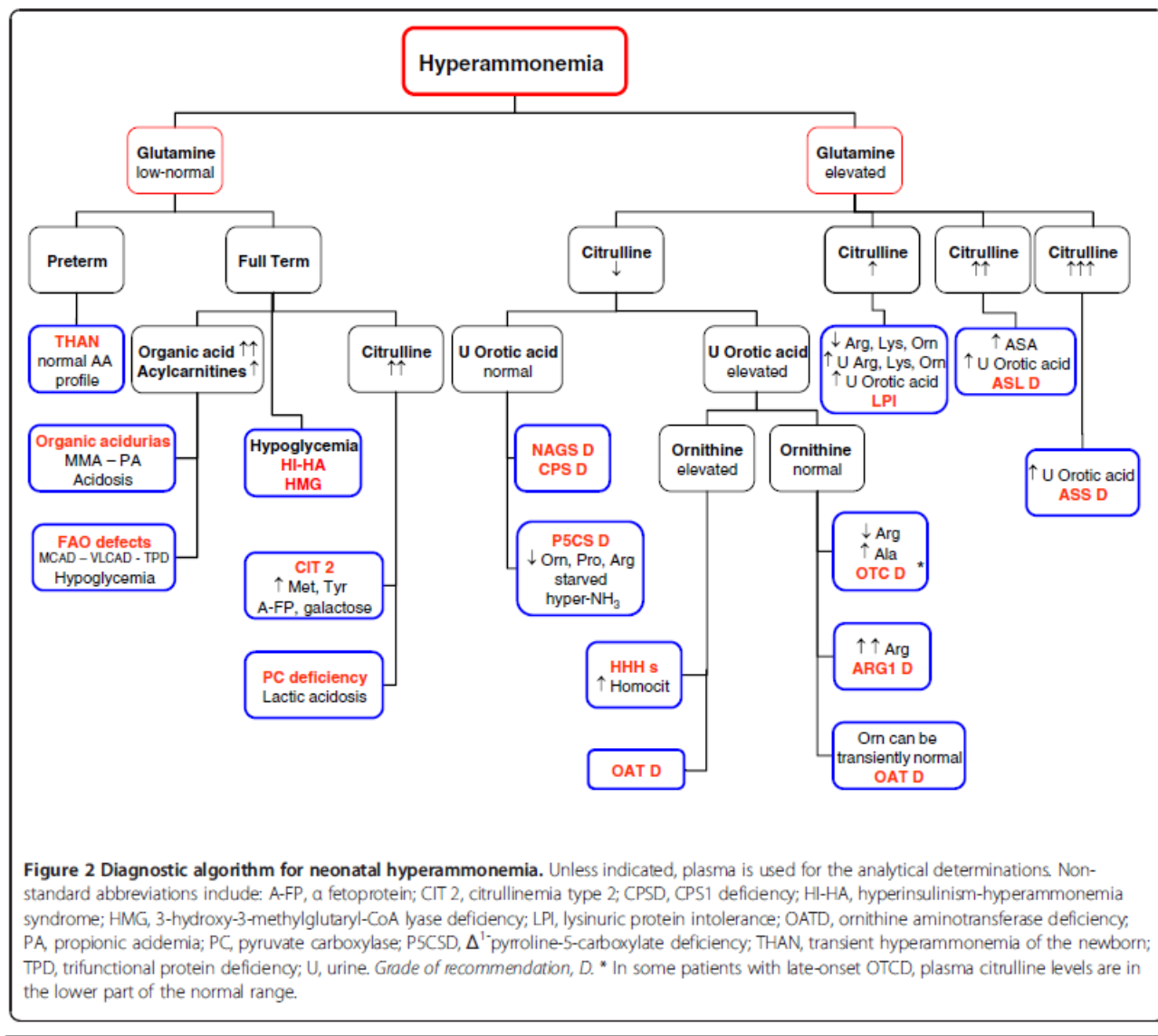
- Aminokwasy w osoczu/surowicy – metoda ilościowa
- Profil acylokarnityn w suchej kropli krwi metodą MS/MS

Mocz:

Mocz (5)–10ml

*Krew na bibule
– 6 kótek*

- Profil kwasów organicznych w moczu metodą GCMS
- Kwas orotowy
- Aminokwasy w moczu (DZM) – metoda ilościowa

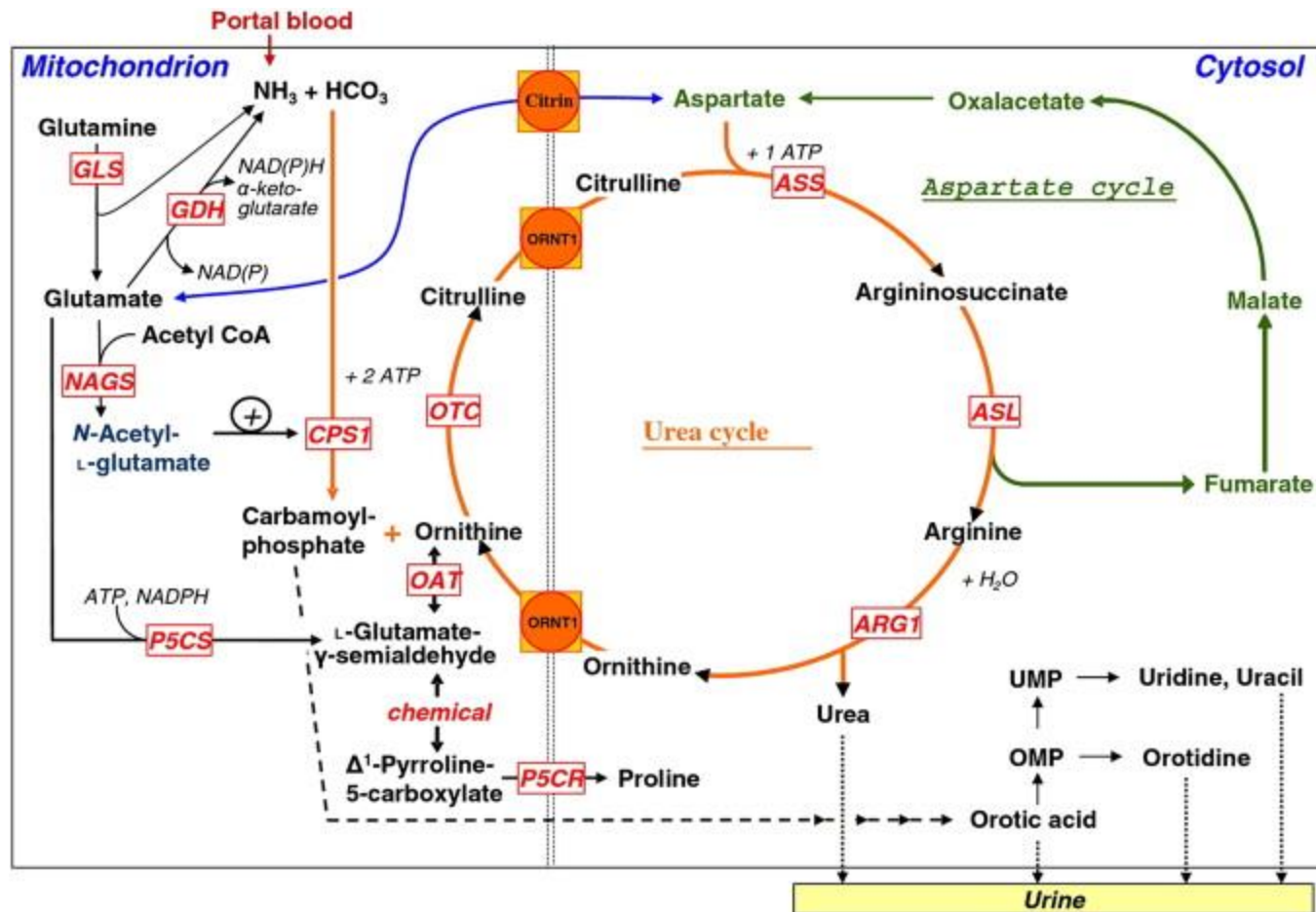


Hiperamonemia

Badania potwierdzające:

- Badania molekularne odpowiednich genów
- NGS – badanie panelu genów
- Specyficzny marker
- Badania enzymatyczne
(dawniej - głównie w biopsji wątroby)

Zaburzenia cyklu mocznikowego



Cykl mocznikowy i związane z nim przemiany:

ARG1, arginaza 1;

ASL, liaza argininobursztynianu; ASS, syntetaza argininobursztynianu;

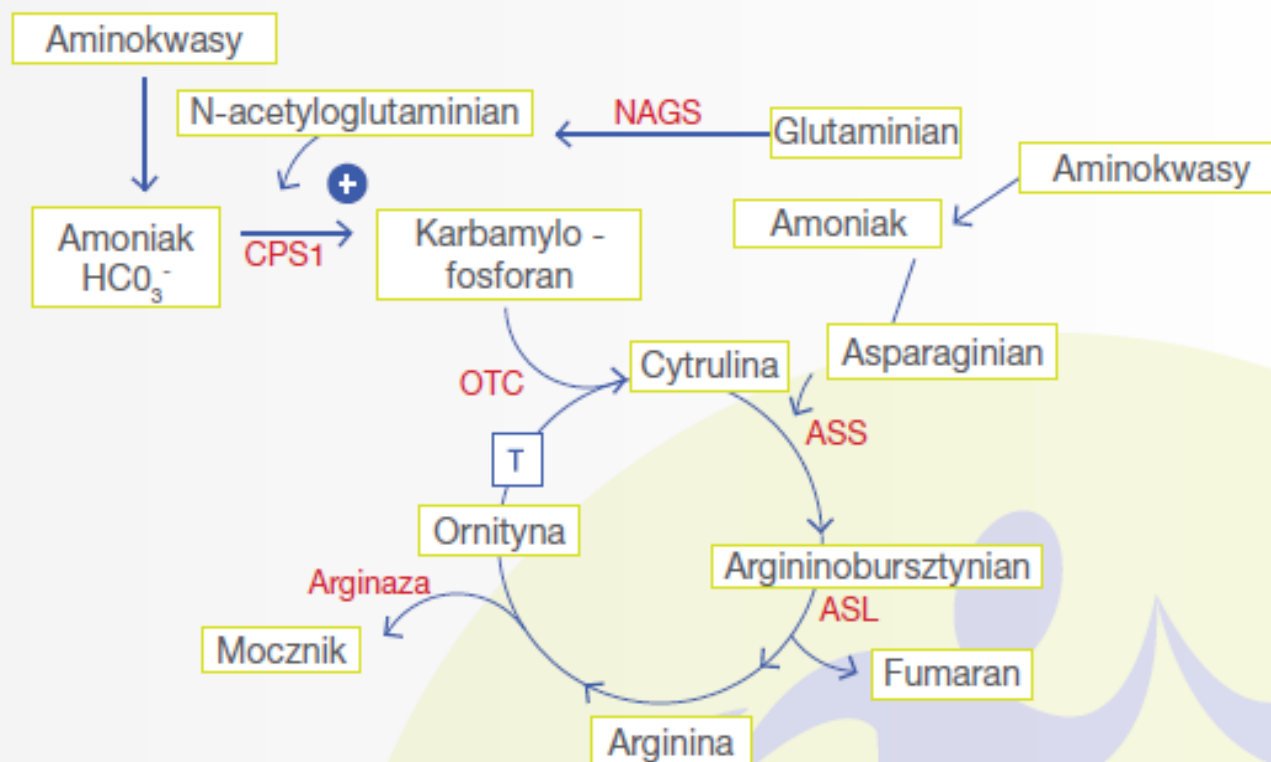
CPS1, syntetaza karbamoilofosforanu; GDH, dehydrogenaza glutaminianu; GLS, glutaminaza;

NAGS, syntetaza N-acetylglutaminianu; NAD(P), nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate);

OAT, aminotransferaza ornitynowa; OMP, monofosforan orotydyny; ORNT1, transporter ornitynowy 1;

OTC, transcarbamylase ornitynowa; P5 CR, reduktaza pyrrolino-5-karboksylowa;

P5 CS, Δ^1 -syntetaza pyrrolin-5-karboksylowa; UMP, monofosforan urydynowy.



Defekty cyklu mocznikowego :

- **NAGS** – deficyt syntazy N-acetyloglutaminianu
- **CPS1** – deficyt syntazy karbamylofosforanu
- **OTC** – deficyt transkarbamylazy ornityny
- **ASS** – cytrulinemia albo deficyt syntazy arginino-bursztynianu
- **ALL** – acyduria argininobursztynianowa albo deficyt liazy arginino-bursztynianu
- **Arginaza** – deficyt arginazy

Źródło:

Hiperamonemia

Częstość występowania:

- Ogółem hiperamonemie - 1:8 000
- Deficyt OTC - 1-9:100 000
- Cytrulinemia - 1-9:100 000
- Argininobursztynuria - 1-9:100 000
- Deficyt CPS - 1-9:1 000 000
- Argininemia - <1:1 000 000
- Deficyt NAGS - <1:1 000 000

Hiperamonemia pierwotna typu II

(deficyt transkarbamoilazy ornitynowej)

Ujawnienie się choroby – w każdym wieku

- do 1rż
- w okresie pokwitania
- czynniki prowokujące (infekcje, gorączka, nadmierna podaż białka, głodzenie)
- różny obraz kliniczny w obrębie rodziny (♀)

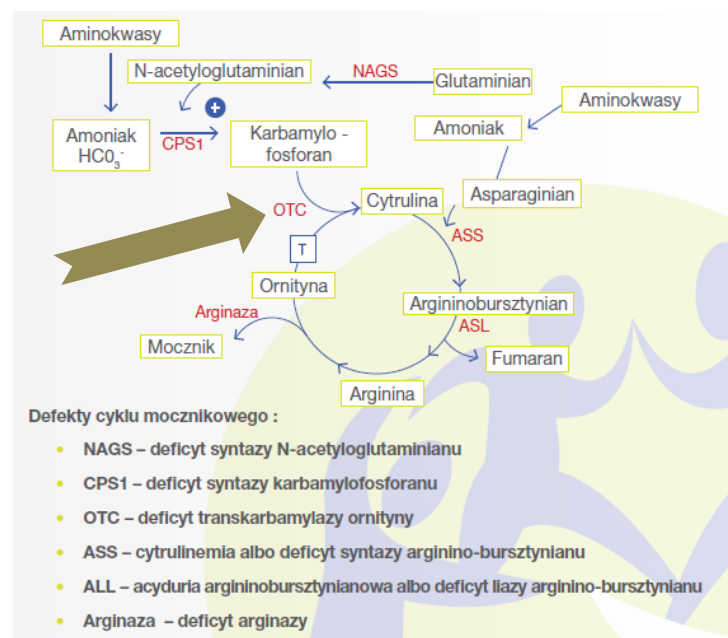
Gen *OTC* (lokalizacja Xp11.4)

Dziedziczenie recesywne sprzężone z chromosomem X

- możliwość ujawnienia się choroby u nosicielek!

Diagnostyka

- osocze:
 - ↑ - ↑↑↑ amoniak
 - ↑ glutamina
 - ↓ cytrulina, ↓ arginina
- mocz:
 - ↑ - ↑↑↑ kwas orotowy



Hiperamonemia pierwotna typu II

(deficyt transkarbamoilazy ornitynowej)

- Ujawnienie się choroby – w każdym wieku
 - do 1rż
 - w okresie pokwitania
 - czynniki prowokujące (infekcje, gorączka, nadmierna podaż białka, głodzenie, cięża, połów)
 - różny obraz kliniczny w obrębie rodziny (♀)
- **Postać wczesna** – gł. ♂, 1 dż zwykle bez objawów, potem trudności w karmieniu, wymioty, senność, drgawki, śpiączka, przejściowa alkalozia oddechowa, hiperamonemia, zgon
- **Postać późna** – gł. ♀, nudności, wymioty, zaburzenia zachowania, zaburzenia świadomości, ataksja, śpiączka, drgawki - zgon w przebiegu obrzęku mózgu; częste rozpoznanie zespołu Reye'a
- **Okresy zdrowia przerywane nagłymi epizodami hiperamonemii**

The Frequencies of Different Inborn Errors of Metabolism in Adult Metabolic Centres: Report from the SSIEM Adult Metabolic Physicians Group

S. Sirrs • C. Hollak • M. Merkel • A. Sechi •
E. Glamuzina • M.C. Janssen • R. Lachmann •
J. Langendonk • M. Scarpelli • T. Ben Omran •
F. Mochele the SFEIM-A Study Group • M.C. Tchan

Received: 16 November 2014 / Revised: 19 March 2015 / Accepted: 23 March 2015 / Published online: 9 October 2015

Table 2 Thirty most frequent diagnoses and ages, including French patients added in 2014 in the total number, but not in the analysis of median age and age range which were not available for French patients. Four thousand eight hundred and seventy-one patients are included in this group of thirty diagnoses

Disorder	Number	Median age	Age range	Percentage of total patients
PKU	1,274	34	16–83	20.6
Fabry	544	45	19–82	8.8
Mitochondrial – CPEO	263	59.5	18–85	4.3
Gaucher	261	48	17–90	4.2
Mitochondrial	253	49	19–84	4.1
Homocystinuria	244	35	16–84	3.9
X-ALD	237	47	16–82	3.8
GSD II	220	55	18–83	3.6
Galactosaemia	165	29	18–64	2.7
Mitochondrial – MELAS	159	42	19–71	2.6
TMAU	146	44	20–79	2.4
GSD V	145	51.5	20–80	2.3
OTC	136	33	20–79	2.2
Hypophosphataemic rickets	87	36	18–79	1.4
MSUD	69	27	16–52	1.1
GSD III	60	38	21–67	1.0
GSD Ia	59	29	20–59	1.0

Hiperamonemia pierwotna typu II

(deficyt transkarbamoilazy ornitynowej)

Diagnostyka:

- Wywiad
 - chorobowy pacjenta
 - rodzinny
- Badania biochemiczne:
 - hiperamonemia
 - aminoacidogram
 - wydalenie kwasu orotowego (samoistne i po stymulacji allopurinolem)
- Badania potwierdzające:
 - enzymatyczne (w biopsji wątroby)
 - molekularne

Hiperamonemia pierwotna typu II

(deficyt transkarbamoilazy ornitynowej)

Diagnostyka – badania metaboliczne:

- osocze:
 - $\uparrow$ - $\uparrow\uparrow\uparrow$ amoniak
 - $\uparrow$ glutamina
 - $\downarrow$ cytrulina, $\downarrow$ arginina
- mocza:
 - $\uparrow$ - $\uparrow\uparrow\uparrow$ kwas orotowy
- inne:
 - Test obciążenia allopurinolem
 - Test obciążenia białkiem



Hiperamonemia pierwotna typu II

(deficyt transkarbamoilazy ornitynowej)

- 2002 - 244 mutacji, w tym 3 „nondisease” i polimorfizmów.
- 2007 - 341 mutacji, w tym:
 - 93 nie zgłoszone wcześniej
 - 29 „nondisease” i polimorfizmów
 - 149/341 – noworodkowe ujawnienie się hiperamonemii (w 1tż)
 - 70/341 - ♂ z późnym ujawnieniem się hiperamonemii
 - 121/341 - ♀
 - 1/341 – nieznana
- Porównanie mutacji z aktywnością resztkową enzymu oraz innymi informacjami klinicznymi.
- Większość mutacji – specyficzne dla poszczególnych rodzin (mutacje "prywatne"). Zlokalizowane w całym genie, w szczególności (egzon 1 i początek egzonu 2).
- Prawie wszystkie „splice sites” – podtyp noworodkowy
- Wykrywalne u ok. 80% pacjentów
- Pozostali – najprawdopodobniej mutacje w domenach regulatorowych lub w głębi intronów
- Nie można wykluczyć fenokopii deficytu OTC uwarunkowanych mutacjami w innych nieznanach genach.

Table 3 Gestational age and anthropometrical parameters at birth

Disease name	Patients per disease <i>n</i>	Gestational age		Body weight		Supine length		Head circumference	
		<i>n</i>	Weeks (Median)	<i>n</i>	SDS (Median)	<i>n</i>	SDS (Median)	<i>n</i>	SDS (Median)
MMA	149	126	40	127	-0.81	107	-0.50	87	0
PA	101	84	39	91	-0.29	81	-0.15	71	0.44
IVA	52	47	39	45	-0.04	39	0	31	0
GA-I	150	131	40	131	-0.28	114	0	102	0.88
NAGS-D	5	3	38	3	-1.31	3	-1	3	0
CPS1-D	18	13	40	14	-0.10	13	0	13	0.37
OTC-D (f)	114	71	40	70	-0.29	55	0	43	0
OTC-D (m)	82	63	39	65	-0.36	56	-0.33	49	0
ASS-D	61	52	40	51	-0.24	44	-0.13	42	-0.44
ASL-D	44	38	39	36	-0.47	31	-0.43	29	0
ARG1-D	10	8	39.5	8	-0.36	6	-0.79	6	0.11
HHH syndr.	9	7	40	6	0.18	5	0.43	4	0.75

For descriptive statistical information including median, mean, minimum, maximum, interquartile range see Suppl. Table 3

Abbreviations: D, deficiency; f, female; m, male; SDS, standard deviation score; syndr., syndrome

Bold types indicate statistically significant anthropometric parameters, i.e. low birth weight in MMA patients and increased head circumference in GA1 patients

The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation

Kolker et al., JIMD 2015

Table 4 Clinical presentation during the initial metabolic crisis

Disease name	Patients per onset type	Impaired consciousness			Vomiting		Muscular hypotonia		Sepsis-like appearance		Seizures		Hyper-excitability		Odour		Others	
		<i>n</i>	<i>n</i>	Days (Median)	<i>n</i>	Days (Median)	<i>n</i>	Days (Median)	<i>n</i>	Days (Median)	<i>n</i>	Days (Median)	<i>n</i>	Days (Median)	<i>n</i>	Days (Median)	<i>n</i>	Days (Median)
a. OAD patients																		
MMA	EO	56	37	3	24	3	28	4	19	3	7	2	6	4	2	4	37	3
	LO	46	29	270	32	210	20	195	6	183	6	165	6	93	1	180	22	240
PA	EO	53	36	7	24	12	31	7	18	4	7	14	2	2	2	15	31	4
	LO	27	24	195	19	180	13	150	3	240	7	180	0	n/a	0	n/a	12	152
IVA	EO	17	9	7	4	5	10	7	3	2	1	4	6	6	10	4	11	5
	LO	12	3	810	9	570	4	387	2	1044	0	n/a	0	n/a	2	1800	5	390
b. UCD patients																		
NAGS-D	EO	2	1	6	1	6	1	2	0	n/a	0	n/a	0	n/a	0	n/a	1	2
	LO	1	1	3650	0	n/a	0	n/a	1	3650	0	n/a	0	n/a	0	n/a	0	n/a
CPS1-D	EO	11	7	3	3	2	3	4	3	2	4	4	2	6	0	n/a	8	3
	LO	3	3	1200	1	1200	1	81	1	6570	0	n/a	1	6570	1	1200	0	n/a
OTC-D (f)	EO	4	3	4	2	6	1	3	3	4	0	n/a	0	n/a	0	n/a	2	3
	LO	49	33	730	29	690	12	525	2	1230	8	1043	3	1230	0	n/a	22	600
OTC-D (m)	EO	19	13	3	6	7	8	3	12	2	10	2	2	2	0	n/a	8	3
	LO	38	31	725	27	510	11	365	2	2538	9	360	7	810	1	2555	10	378
ASS-D	EO	33	23	3	7	2	21	3	14	3	13	3	4	4	0	n/a	17	3
	LO	8	6	360	5	480	2	103	0	n/a	0	n/a	1	480	0	n/a	2	540
ASL-D	EO	18	14	3	4	5	5	3	4	3	9	3	3	2	0	n/a	9	2
	LO	5	4	740	3	750	3	180	1	730	2	2450	0	n/a	0	n/a	2	2138
ARG1-D	EO	1	1	0	0	n/a	0	n/a	0	n/a	0	n/a	0	n/a	0	n/a	0	n/a
	LO	3	1	2190	1	34	1	2190	2	1112	1	2190	1	2190	0	n/a	1	2190
HHH-D	EO	2	2	4	0	n/a	1	2	1	2	1	2	1	2	0	n/a	1	6
	LO	3	2	540	2	540	1	180	0	n/a	0	n/a	1	450	0	n/a	2	315

Patients with GA1 are excluded from this table, since they present with an encephalopathic crisis but not with a classic metabolic crisis. For descriptive statistical information including median, mean, minimum, maximum, interquartile range see Suppl. Table 4a

Abbreviations: EO, early onset of symptoms (during the newborn period/ ≤ 28 days); LO, late onset of symptoms (after the newborn period/ >28 days); n/a, not applicable

For descriptive statistical information including median, mean, minimum, maximum, interquartile range see Suppl. Table 4b. Abbreviations: D, deficiency; EO, early onset of symptoms (during the newborn period); f, female; LO, late onset of symptoms (after the newborn period); m, male; n/a, not applicable

The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation

Table 1 Diagnostic delay in patients diagnosed after the manifestation of first symptoms

		Patients per onset type (n)	Time to diagnosis after onset of first symptoms			
			1-7 days (n)	8-31 days (n)	32-365 days (n)	≥365 days (n)
OAD	EO	80	51	17	8	4
	LO	148	79	11	32	26
UCD	EO	68	57	2	6	3
	LO	129	73	9	25	22
MMA	EO	38	28	6	2	2
	LO	48	28	4	12	4
PA	EO	27	19	6	2	0
	LO	25	16	5	2	2
IVA	EO	11	4	4	1	2
	LO	12	4	0	2	6
GA-I	EO	4	0	1	3	0
	LO	63	31	2	16	14
NAGS-D	EO	1	1	0	0	0
	LO	1	1	0	0	0
CPS1-D	EO	7	3	0	1	3
	LO	5	0	0	2	2
OTC-D (m)	EO	16	16	0	0	0
	LO	39	25	4	5	5
OTC-D (f)	EO	3	2	0	1	0
	LO	52	28	4	10	10
ASS-D	EO	28	24	1	2	0
	LO	12	8	1	3	0
ASL-D	EO	13	11	1	1	0
	LO	12	6	0	3	3
ARG1-D	EO	0	0	0	0	0
	LO	3	2	0	0	1
HHH syndr.	EO	0	0	0	0	0
	LO	5	3	0	2	0

Asymptomatic patients who were diagnosed while being asymptomatic (by newborn screening, high-risk family screening, prenatal testing) or symptomatic patients with incomplete clinical data (OAD: 40; UCD: 34) were excluded from this analysis

Abbreviations: D, deficiency; DoL, day of life; EO, early onset of symptoms (during the newborn period, i.e. ≤28 days); f, female; LO, late onset of symptoms (after the newborn period, i.e. >28 days); m, male; syndr., syndrome

The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation

Table 2 Frequency of symptomatic and asymptomatic UCD and OAD patients by disease

Disease group	Disease name	Patients (n)	Symptomatic (n)				Asymptomatic (n)
			All	EO	LO	LO w/o AC	
OAD	MMA	149	116	56	46	14	33
	PA	101	82	53	27	2	19
	IVA	52	31	17	12	2	21
	GA1	150	77	3	48	26	73
	Total (OAD)	452	306	129	133	44	146
UCD	NAGS-D	5	4	3	1	0	1
	CPS1-D	18	16	11	3	2	2
	OTC-D (m)	82	61	19	38	4	21
	OTC-D (f)	114	70	4	49	17	44
	ASS-D	61	48	33	8	7	13
	ASL-D	44	32	18	5	9	12
	ARG1-D	10	4	1	3	0	6
	HHH syndr.	9	7	2	3	2	2
	Total (UCD)	343	242	91	110	41	101
OAD+UCD	Total	795	548	220	243	85	247

Abbreviations: D, deficiency; EO, early onset (i.e. patients with a neonatal crisis ≤ 28 days); f, female; LO, late onset (i.e. patients with crisis after the newborn period > 28 days); LO w/o AC, late onset without acute crisis (i.e. symptomatic patients without an acute metabolic crisis); m, male; syndr., syndrome

The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation

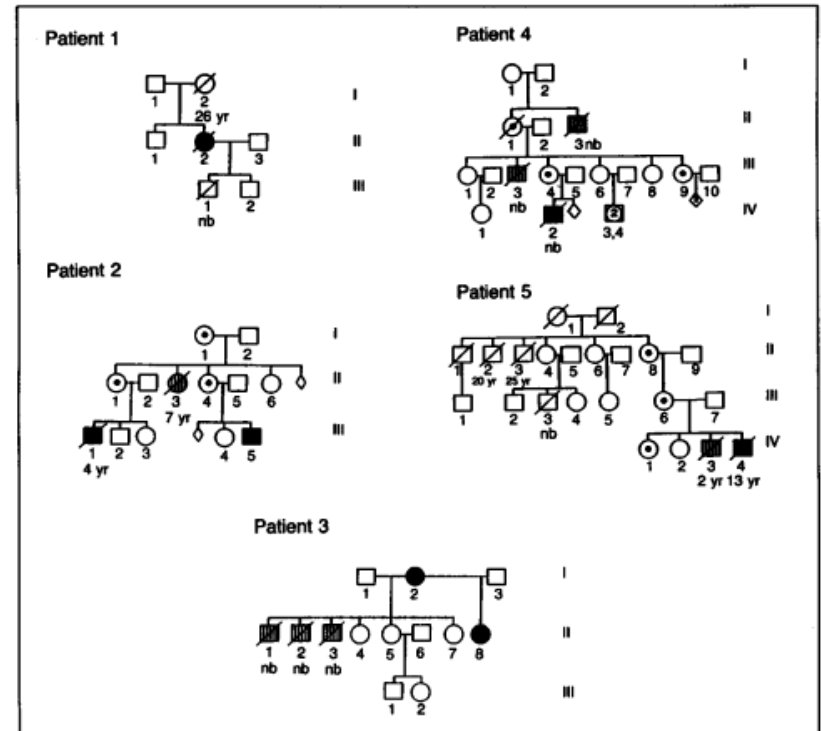
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE June 7, 1990

HYPERAMMONEMIA IN WOMEN WITH A MUTATION AT THE ORNITHINE CARBAMOYLTRANSFERASE LOCUS

A Cause of Postpartum Coma

PAMELA HAWKS ARN, M.D.,
ELIZABETH R. HAUSER, M.H.S.,
GEORGE H. THOMAS, PH.D.,
GAIL HERMAN, M.D., PH.D., DAVID HESS, M.D.,
AND SAUL W. BRUSLOW, M.D.

- 6 incydentów śpiączki od łagodnej do ciężkiej, u pięciu pozornie zdrowych kobiet, u których następnie rozpoznano deficyt OTC
- 4 epizody miały miejsce 3-8 dni po porodzie (2 uznano początkowo za depresję poporodową)
- 2 kobiety zmarły 18 i 9 dni po porodzie, obie z objawami obrzęku mózgu i wgłobienia migdałków mózdzku



Deficyt syntetazy karbamylofosforanu

(CPSI deficiency)

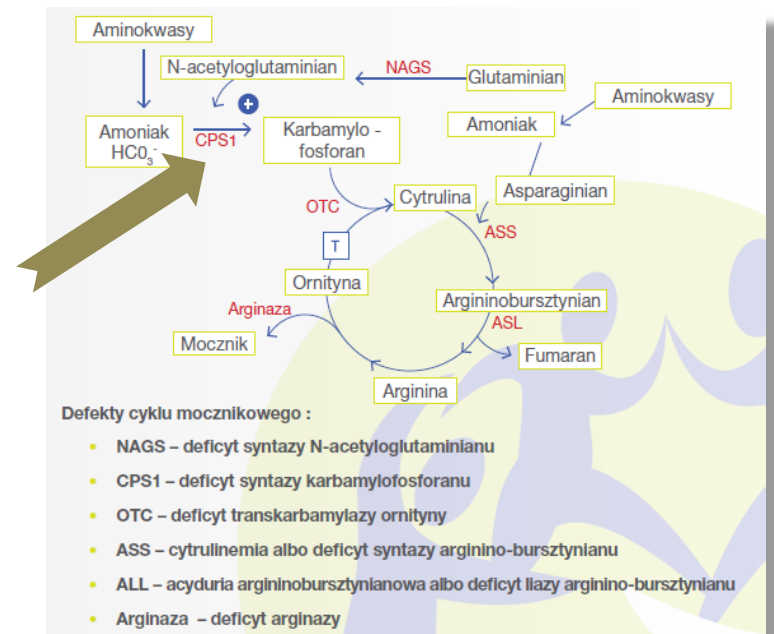
Ujawnienie:

- Postać ciężka – okres noworodkowy
- Postacie łagodniejsze – w każdym wieku

Gen *CPS1*

Diagnostyka:

- osocze:
 - $\uparrow$ - $\uparrow\uparrow\uparrow$ amoniak
 - $\uparrow$ glutamina
 - $\downarrow$ -N cytrulina, arginina
- mocz:
 - $\downarrow$ -N kwas orotowy



Deficyt syntazy N-acetyloglutaminianu

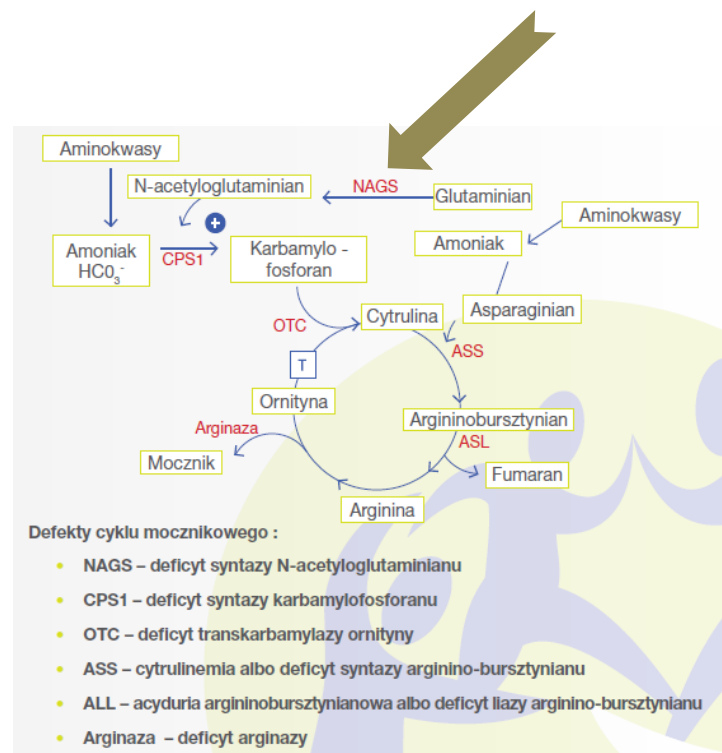
(NAGS deficiency)

Ujawnienie:

- w każdym wieku, najczęstsze w okresie noworodkowym
- Objawy: wymioty, pobudzenie/letarg, biegunka, osłabione łaknienie, drgawki, hipotonia, opóźniony rozwój psychoruchowy, niewydolność oddechowa
- Ciężka hiperamonemia -> śpiączka

AR, mutacje w genie *NAGS* (17q21.31)

- całkowity lub częściowy niedoboru aktywności NAGS
- bardzo rzadkie występowanie, częstość nieznana
- N- acetyloglutaminian (NAG) jest aktywatorem syntetazy karbamylofosforanu (CPSI)
- przy wczesnym leczeniu – rokowanie dobre, nieleczona - zagrożenie wystąpieniem deficytów neurologicznych



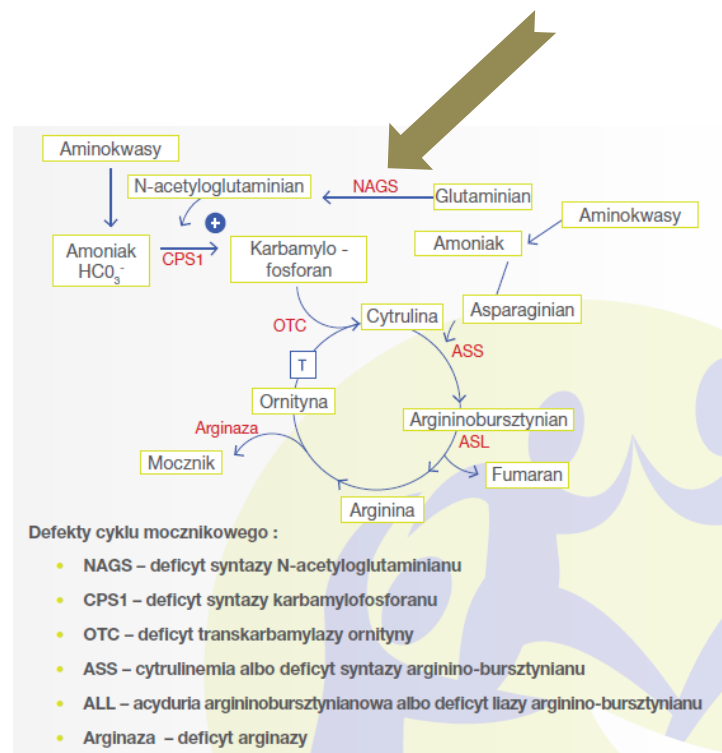
Deficyt syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS deficiency)

Leczenie z wyboru:

- N-carbamyl-L-glutamate tj analog strukturalny NAG (możliwa aktywacją CPSI)

Wtórny deficyt NAGS:

- acydurie organiczne
- zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych
- terapia walproinianami



Cytrulinemia typu I

(deficyt syntazy argininobursztynianu)

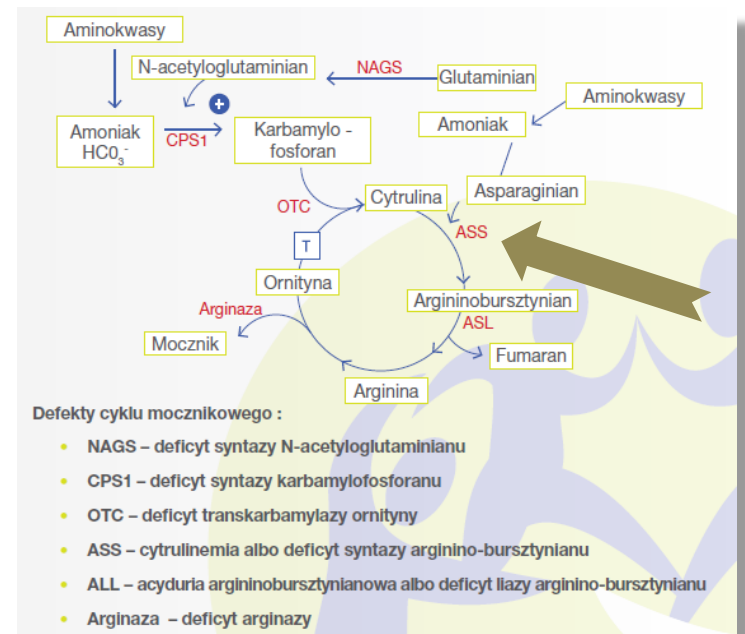
Ujawnienie:

- gł. po okresie noworodkowym
- przebieg łagodniejszy niż deficyt OTC

Gen ASS

Diagnostyka:

- osocze:
 - $\uparrow$ - $\uparrow\uparrow$ amoniak
 - $\uparrow\uparrow$ cytrulina, $\downarrow$ arginina
- mocz:
 - $\uparrow$ kwas orotowy



Argininobursztynuria

(deficyt liazy argininobursztynianu)

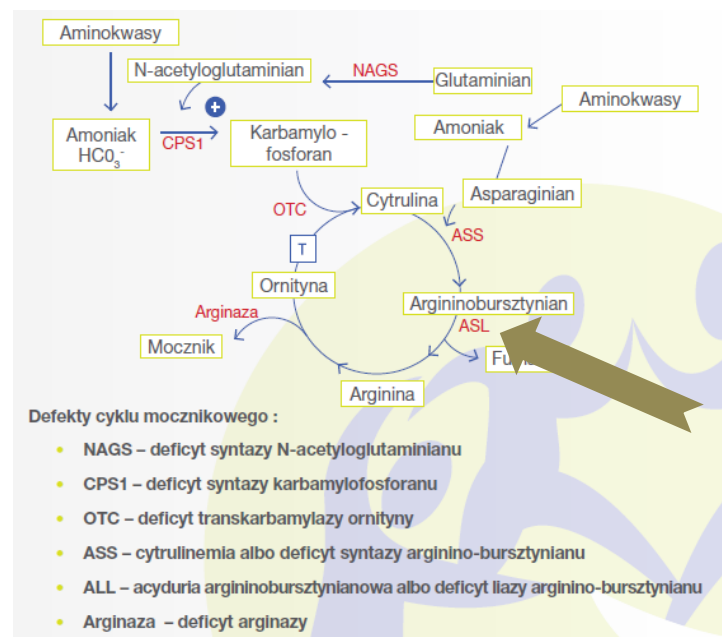
Ujawnienie:

- okres noworodkowy - dzieciństwo
- postępujące zaburzenia neurologiczne i włóknienie wątroby nawet mimo dobrej kontroli amoniaku
- specyficzne włosy - *trichorrhexis nodosa*

Gen *ASL*

Diagnostyka:

- osocze:
 - $\uparrow$ - $\uparrow\uparrow\uparrow$ amoniak
 - $\uparrow\uparrow$ argininobursztynian
 - $\uparrow$ cytrulina, $\downarrow$ arginina
- mocz:
 - $\uparrow\uparrow$ argininobursztynian
 - $\uparrow$ kwas orotowy



Argininemia

(deficyt arginazy)

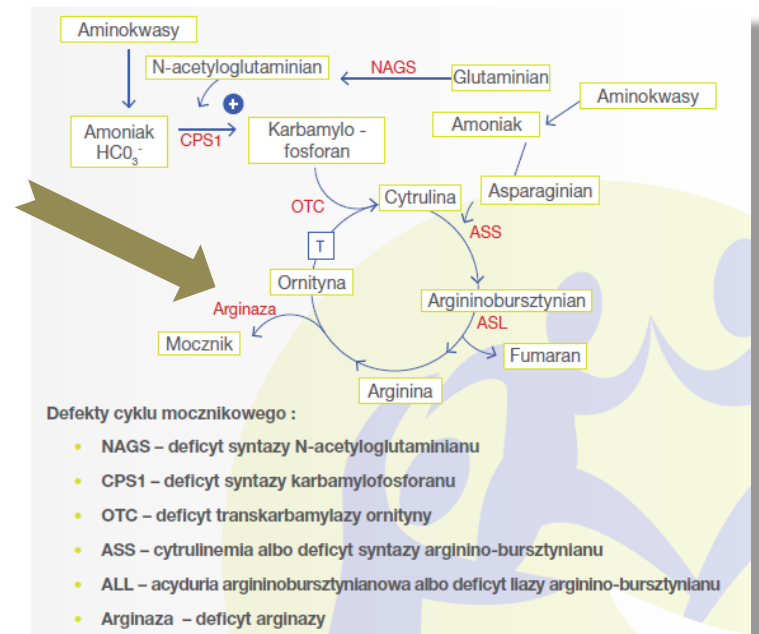
Ujawnienie:

- hiperamonemia łagodna
- objawy neurologiczne: narastająca spastyczność kończyn dolnych, drgawki, opóźnienie rozwoju intelektualnego

Gen *ARG1*

Diagnostyka:

- osocze:
 - $\uparrow$ - $\uparrow\uparrow$ amoniak
 - $\uparrow\uparrow$ arginina
- mocz:
 - $\uparrow\uparrow$ kwas orotowy
- Nie stosować argininy!



Inne hiperamonemie

Hiperornitynemia-hiperamonemia-homocytrulinuria (zespół HHH)

Ujawnienie:

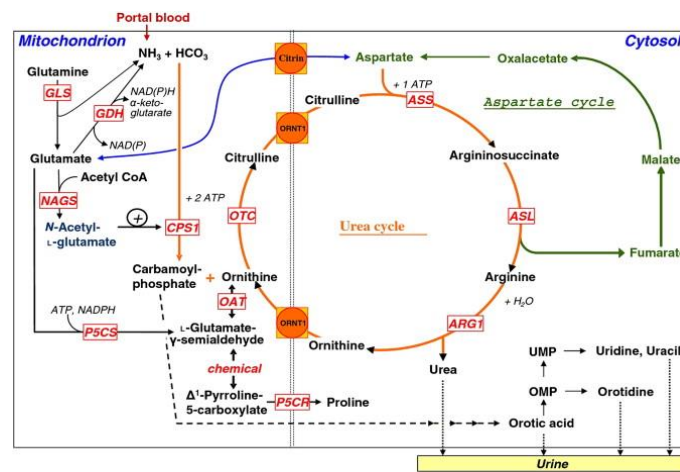
- okres noworodkowy (apatia, niechęć do jedzenia, wymioty, tachypnoe)
- okres niemowlęcy
- dzieciństwo
- dorosłość (przewlekłe deficyty rozwojowe, ostra encefalopatia i/lub przewlekła choroba wątroby)

Gen *SLC25A15*

Transporter: ornitynowo-cytrulinowy antyporter ORNT1

Diagnostyka:

- osocze:
 - ↑ - ↑↑↑ amoniak
 - ↑↑ ornityna
 - cytrulina, arginina - prawidłowe
- mocz:
 - ↑ ornityna, ↑ homocytrulina



Lizynuryczna nietolerancja białek

(LPI)

Ujawnienie:

- brak prawidłowego przyrostu masy ciała i wzrostu, biegunka, zmiany śródmiąższowe płuc, osteoporoza, niewydolność nerek, hemoliza
- hiperamonemia prowadząca do postępującej encefalopatii.

Gen *SLC7A7*

→ Zaburzenie reabsorpcji cewkowej argininy, lizyny, ornityny

Diagnostyka:

- Badania podstawowe:
 - ↑ amoniak, LDH, ferrytyna
- osocze:
 - ↓-N arginina, lizyna, ornityna
 - N-↑ cytrulina
- mocz:
 - ↑ arginina, lizyna, ornityna
- Podaż cytruliny!

Zespół hipoglikemia hiperinsulinemiczna- hiperamoniemia (HIHA)

Ujawnienie:

- Objawy związane z hipoglikemią, hiperamoniemia bezobjawowa
- Rozwój drgawek
- dziedziczenie AD, 70% *de novo*
- mutacje aktywujące w genie *GLUD1* dla dehydrogenazy glutaminianu (10q23.3)

Leczenie z wyboru:

- dieta z ograniczeniem białka (leucyny)
- Diazoksyd

Hiperamonemia – inne przyczyny

- Niewydolność wątroby *
- Marskość wątroby
- *Shunty* wewnątrzwątrobowe, ż.wrotna- ż.główna dolna
- Otwarty *ductus venosus* *
- Infekcja wrodzona *
- Dysbakterioza jelitowa
- Zakażenie układu moczowego ureazo-dodatnimi bakteriami wytwarzającymi amoniak
- Terapia walproinianami, L-asparaginazą
- W krótkim czasie po drgawkach
- Stany nagłego katabolizmu białek (onkologia, krwotok do p.pok.)
- Stany po podaniu źródeł azotu (żywienie pozajelitowe, irygacje roztworem glicyny – urologia)
- Złe pobranie, długie przechowywanie próbki, etc...

* *neonatal hyperamonaemia* – przemijająca, o prawidłowym stężeniu glutaminy

Zaburzenia cyklu mocznikowego leczenie i monitorowanie

Zaburzenia cyklu mocznikowego

- postępowanie długofalowe

- Regularne wizyty kontrolne
 - W okresie niemowlęcym – wizyty co 2-4 miesiące (później co 4-6 miesięcy)
- Indywidualnie dostosowane postępowanie dietetyczne i farmakologiczne:
 - Podaż mieszanek eliminujących, produkty niskobiałkowe, odpowiednia podaż energii
 - Leki eliminujące nadmiar amoniaku
- Suplementacja EAA – pod kontrolą stężenia
- Edukacja rodziców i pacjentów
- Opieka ogólnopediatryczna u lekarza POZ
- Opieka wielospecjalistyczna wg indywidualnej potrzeby:
 - Neurologiczna, rehabilitacyjna, logopedyczna, gastroenterologiczna (PEG)
- Porada genetyczna
- Postępowanie „Emergency” przy zagrożeniu stanem katabolizmu: w domu, szpitalu rejonowym w porozumieniu z konsultantem z ośrodka Pediatrii Metabolicznej

Hiperamonemia – leczenie przewlekłe

Dieta:

– ubogobiałkowa, preparaty EAA

(fenyloalanina, walina, treonina, tryptofan, metionina, leucyna, izoleucyna, lizyna, histydyna)

Leki:

- benzoesan sodu
- arginina (nie: argininemia, LPI)
- fenylomaślan sodu, fenyllooctan sodu
- kwas kargluminowy

Leczenie transplantacyjne:

- przeszczepienie hepatocytów
- przeszczepienie wątroby

Leki

Celem leczenia przewlekłego jest utrzymywanie niskiego poziomu amoniaku, poprzez stosowanie różnych leków, w kombinacjach charakterystycznych dla danego pacjenta. Niektórzy z nich nie wymagają żadnych leków.

Arginina to tzw : niezbędny aminokwas, zlokalizowany w cyklu mocznikowym. Jest przeciwwskazana w deficycie arginazy, wspomaga funkcjonowanie cyklu mocznikowego.

Kwas kargluminowy znany jako N-karbamyloglutaminian : lek stosowany w deficycie N-acetyloglutaminianu (deficyt NAGS), reaktywuje cykl mocznikowy. Przy podejrzeniu zaburzeń cyklu mocznikowego, lek można zastosować jako próbną terapię.

Cytrulina : u niektórych pacjentów może być podawana zamiast argininy. Nie może być stosowana w cytrulinemii.

Benzoesan sodu : lek obniża poziom amoniaku we krwi, w podobny sposób co fenylomaślan sodu.

Fenylomaślan sodu : zmniejsza poziom amoniaku we krwi.

Bardzo ważne jest, abyś przyjmował wszystkie leki przepisane przez twojego lekarza.



Bardzo ważne jest, abyś przyjmował wszystkie leki przepisane przez twojego lekarza.

Fenylomaślan sodu : zmniejsza poziom amoniaku we krwi.

co fenylomaślan sodu.

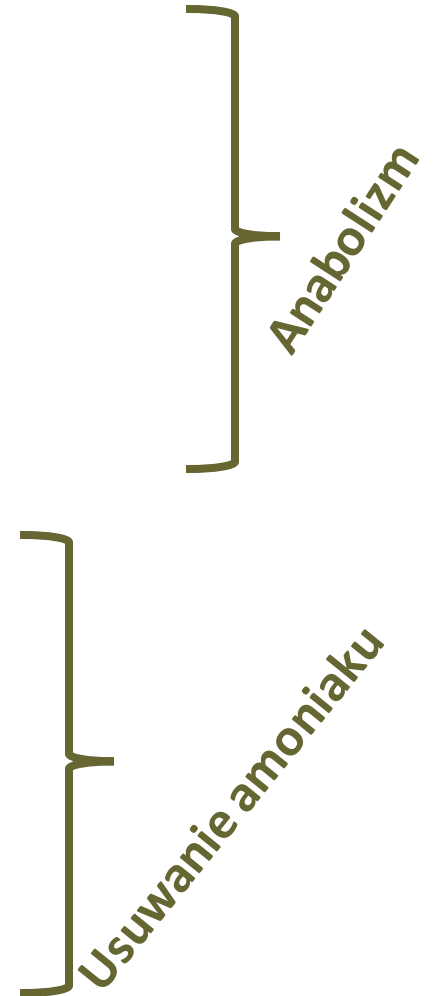
Benzoesan sodu : lek obniża poziom amoniaku we krwi.

cytrulina" nie może być stosowana w cytrulinemii.

Źródło:



Hiperamonemia – postępowanie w stanie nagłym



Hiperamonemia – postępowanie w stanie nagłym

1. Zmniejszenie podaży białka w diecie / żywieniu pozajelitowym (początkowo odstawienie, następnie minimalne niezbędne ilości)
 1. Rozpocząć natychmiast dożylny wlew glukozy
 - Co najmniej 110% zapotrzebowania dziennego na energię
 - Podaż dożylna i/lub doustna
 3. Leki:
 - L-arginina jako bolus, potem stały wlew dożylny
 - Benzoesan sodu i/lub fenylloctan sodu bolus/wlew
 - Rozważyć podanie kwasu kargluminowego
 4. Hemodiafiltracja/hemodializa
 - gdy amoniak 300-500 $\mu\text{mol/L}$
 - brak odpowiedzi na leczenie po 4 godzinach
-
- Anabolizm
- Usuwanie amoniaku

Hiperamonemia – postępowanie w stanie nagłym

Leki:

- **Glukoza** – 10mg/kg mc/min stały wlew dożylny +/- insulina
- **L-arginina**
 - 2mmol/kg mc w ciągu 2-4 godzin
 - Nast. stały wlew dożylny 2mmol/kg mc w ciągu 20 godzin
- **Benzoesan sodu**
 - Wlew dożylny 250mg/kg mc w ciągu 24godzin
- **Fenylooctan sodu**
 - Wlew dożylny 250mg/kg mc w ciągu 24godzin
- Rozważyć podanie **kwasu kargluminowego** (jedynie dożoładkowo)
 - 100-200mg/kg mc/dawka, nast.100-200mg/kg mc/doba w 3-4d
- Inne: **karnityna** 100mg/kg mc, ondansetron, Intralipid.

Transplantacja hepatocytów

- W chorobach nie przebiegających z marskością wątroby lub jej nowotworem
- Podanie komórek wątroby (hepatocytów) w ilości zapewniającej produkcję danego (brakującego u biorcy) enzymu poprawiającą metabolizm zaburzony przez wrodzoną wadę metabolizmu
- Postępowanie czasowe tzw. pomostowe do terapii docelowej np. przeszczepu wątroby
- Krótkotrwały efekt

Hiperamonemia

– uwagi praktyczne



- Zaburzenia cyklu mocznikowego mogą ujawnić się w każdym wieku
- Wszyscy pacjenci z niewyjaśnioną ostrą encefalopatią powinni mieć oznaczony amoniak
- Jeśli objawy neurologiczne są epizodyczne lub zmienne, wskazane jest rozważenie w diagnostyce zaburzeń cyklu mocznikowego
- Zaburzenia cyklu mocznikowego powinny być rozważone u pacjentów z podejrzeniem intoksykacji



Choroby cyklu mocznikowego
Przewodnik dla pacjentów, rodziców i rodzin

Jane Gick



www.e-imd.org

www.e-imd.org



www.e-imd.org

Dziękuję za uwagę!

Altered Mental Status in a Teenager

Patricia M. Jones^{1,2*}

A 13-year-old Hispanic male presented to the emergency department (ED)³ with an altered mental status (AMS) after a 4-day history of nausea and vomiting. Values for electrolytes, glucose, blood urea nitrogen, creatinine, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, calcium, and a complete blood count were all within their reference intervals. The patient's symptoms were treated with intravenous fluids and an antiemetic medication. He felt better and was discharged home. At home, the patient continued to vomit everything he ate or drank, even after receiving his antiemetic medication. Two hours after taking the antiemetic, he began saying things that did not make sense. He went to sleep, but he woke several hours later screaming, agitated, and in need of restraint in order not to hurt himself.

Altered Mental Status in a Teenager

Patricia M. Jones^{1,2*}

A 13-year-old Hispanic male presented to the emergency department (ED)³ with an altered mental status (AMS) after a 4-day history of nausea and vomiting. Values for electrolytes, glucose, blood urea nitrogen, creatinine, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, calcium, and a complete blood count were all within their reference intervals. The patient's symptoms were treated with intravenous fluids and an antiemetic medication. He felt better and was discharged home. At home, the patient continued to vomit everything he ate or drank, even after receiving his antiemetic medication. Two hours after taking the antiemetic, he began saying things that did not make sense. He went to sleep, but he woke several hours later screaming, agitated, and in need of restraint in order not to hurt himself.

The patient was brought back to the ED 40 h after his initial presentation. He was obtunded, randomly reacting to touch, but not responsive to voice. He was admitted to the pediatric intensive care unit. He received both acyclovir for possible herpes encephalitis and cefotaxime until the cause of his symptoms was determined not to be sepsis. Tests of a sample from a lumbar puncture showed normal values for glucose, protein, and cell count, and antivirals and antibiotics were discontinued. The patient also received lorazepam for agitation and midazolam for sedation before undergoing a head computed tomography scan, the results of which were normal. A comprehensive urine drug screen showed only benzodiazepines from the midazolam.

Altered Mental Status in a Teenager

Patricia M. Jones^{1,2*}

A 13-year-old Hispanic male presented to the emergency department (ED)³ with an altered mental status (AMS) after a 4-day history of nausea and vomiting. Values for electrolytes, glucose, blood urea nitrogen, creatinine, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, calcium, and a complete blood count were all within their reference intervals. The patient's symptoms were treated with intravenous fluids and an antiemetic medication. He felt better and was discharged home. At home, the patient continued to vomit everything he ate or drank, even after receiving his antiemetic medication. Two hours after taking the antiemetic, he began saying things that did not make sense. He went to sleep, but he woke several hours later screaming, agitated, and in need of restraint in order not to hurt himself.

The patient's medical history indicated presentation at age 11 with a 3-day history of emesis and changes in mental status. At that presentation, he was sleepy, was difficult to arouse, and showed decreased muscle tone. The results of a head computed tomogra-

The patient was brought back to the ED 40 h after his initial presentation. He was obtunded, randomly reacting to touch, but not responsive to voice. He was admitted to the pediatric intensive care unit. He received both acyclovir for possible herpes encephalitis and cefotaxime until the cause of his symptoms was determined not to be sepsis. Tests of a sample from a lumbar puncture showed normal values for glucose, protein, and cell count, and antivirals and antibiotics were discontinued. The patient also received lorazepam for agitation and midazolam for sedation before undergoing a head computed tomography scan, the results of which were normal. A comprehensive urine drug screen showed only benzodiazepines from the midazolam.

phy scan at that time were essentially normal. The results of laboratory tests, including those for electrolytes, glucose, calcium, magnesium, phosphorus, blood gases, and a complete blood count with differential were within their respective reference intervals. A urine drug screen detected promethazine, which had been prescribed for nausea and vomiting. At the time of this first visit, the change in the patient's mental status was attributed to an adverse reaction to promethazine.

Altered Mental Status in a Teenager

Patricia M. Jones^{1,2*}

A 13-year-old Hispanic male presented to the emergency department (ED)³ with an altered mental status (AMS) after a 4-day history of nausea and vomiting. Values for electrolytes, glucose, blood urea nitrogen, creatinine, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, calcium, and a complete blood count were within their respective reference intervals. The patient received 1 L of normal saline intravenous fluid and felt better and was discharged. The patient continued to have altered mental status, even after receiving 1 L of normal saline. Four hours after taking the antidote, he began saying things that did not make sense. He went to sleep, but he woke several hours later screaming, agitated, and in need of restraint in order not to hurt himself.

The patient's medical history indicated presentation at age 11 with a 3-day history of emesis and changes in mental status. At that presentation, he was sleepy, was difficult to arouse, and showed decreased muscle tone. The results of a head computed tomogra-

The patient was brought back to the ED 40 h after his initial presentation. He was obtunded, randomly reacting to touch, but not responsive to voice. He was admitted to the pediatric intensive care unit. He received both acyclovir for possible herpes encephalitis and cefotaxime until the cause of his symptoms was determined. A sample from a lumbar puncture showed normal values for glucose, protein, and cell counts. He also received lorazepam for sedation and a head computed tomography scan, the results of which were normal. A comprehensive urine drug screen showed only benzodiazepines from the midazolam.

phy scan at that time were essentially normal. The results of laboratory tests, including those for electrolytes, glucose, calcium, magnesium, phosphorus, blood gases, and a complete blood count with differential were within their respective reference intervals. A urine drug screen detected promethazine, which had been prescribed for nausea and vomiting. At the time of this first visit, the change in the patient's mental status was attributed to an adverse reaction to promethazine.

A test for ammonia was not ordered. The family history was notable in that his mother's first child had died on day of life 8 from unknown causes.

Altered Mental Status in a Teenager

Patricia M. Jones^{1,2*}

Upon arrival in the pediatric intensive care unit for the current visit, the patient underwent testing for electrolytes and blood gases with a point-of-care instrument, which showed increases just above the reference intervals for sodium, pH, and bicarbonate, with a borderline-low value for P_{CO_2} (CO_2 partial pressure). The ammonia concentration was $308 \mu\text{mol/L}$ (reference interval, $<50 \mu\text{mol/L}$). We consulted Genetics, and they interviewed his parents. The interview revealed that although the patient was not strictly a vegetarian, he avoided animal protein in his diet. He ate no meat whatsoever and avoided milk and cheese. Analyses for urine organic acids and plasma amino acids were ordered.

Altered Mental Status in a Teenager

Patricia M. Jones^{1,2*}

Upon arrival in the pediatric intensive care unit for the current visit, the patient underwent testing for electrolytes and blood gases with a point-of-care instrument, which showed increases just above the reference intervals for sodium, pH, and bicarbonate, with a borderline-low value for P_{CO_2} (CO_2 partial pressure). The ammonia concentration was $308 \mu\text{mol/L}$ (reference interval, $<50 \mu\text{mol/L}$). We consulted Genetics, and they interviewed his parents. The interview revealed that although the patient was not strictly a vegetarian, he avoided animal protein in his diet. He ate no meat whatsoever and avoided milk and cheese. Analyses for urine organic acids and plasma amino acids were ordered.

An organic acid analysis of the patient's urine showed massive excretion of orotic acid and uracil, and an amino acid analysis showed a glutamine concentration $>1500 \mu\text{mol/L}$. These biochemical findings were consistent with ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency.

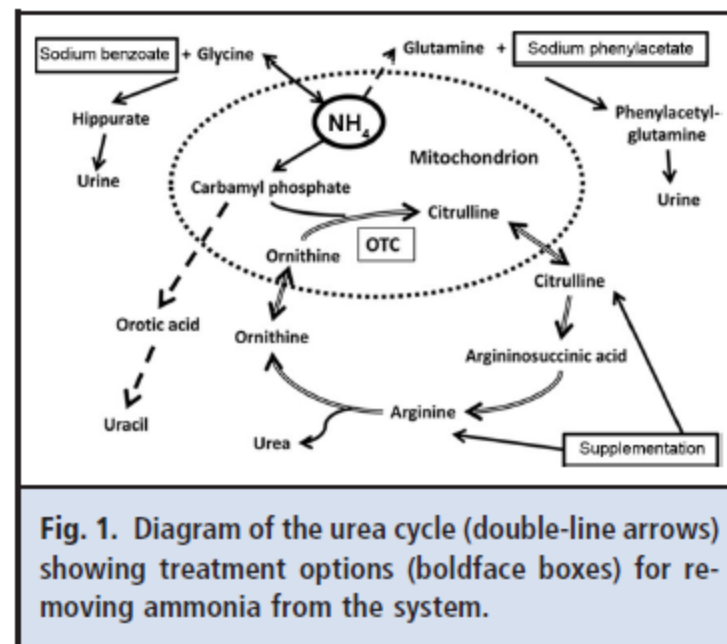
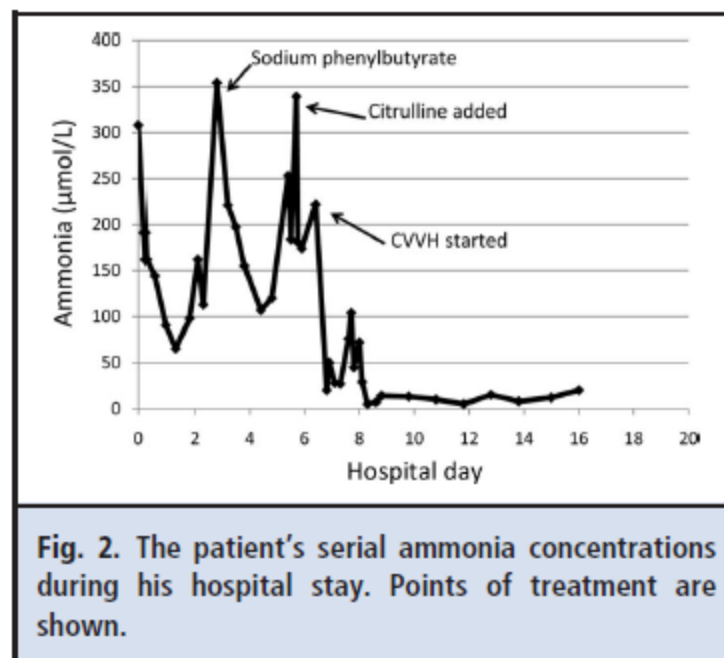


Fig. 1. Diagram of the urea cycle (double-line arrows) showing treatment options (boldface boxes) for removing ammonia from the system.

Altered Mental Status in a Teenager

Patricia M. Jones^{1,2*}

This patient's ammonia concentrations varied in the 3 days before the organic acid and amino acid results indicating OTC deficiency came back from testing (Fig. 2). Ammonia concentrations increased whenever the patient was not completely without food. After diagnosis, he was treated with sodium phenylbutyrate (which is metabolized to phenylacetyl-CoA) to complex and remove glutamine. L-Citrulline was added 2 days later in an effort to further drive the urea cycle. Despite these treatments, the patient's ammonia concentration continued to increase whenever he consumed solid foods. On hospital day 6, he was placed on continuous venovenous hemofiltration (CVVH) to remove the ammonia from his body. After 4 days of the patient on CVVH and after slowly adding solid food back to his diet, the ammonia concentration remained low, and the patient was removed from CVVH. He was discharged home on citrulline supplementation and sodium phenylbutyrate. Gene sequencing to confirm the diagnosis showed a hemizygous mutation, c.392A>T (p.L131S), which has been reported in an OTC-deficient patient with late-onset disease (5).



Ammonia in a plasma sample can be falsely increased by contamination by atmospheric ammonia, by smoking, or by prolonged stasis during venipuncture. If the sample is not centrifuged and analyzed promptly, ammonia is formed by the continuous deamination of amino acids. The concentration increases by 20% in the first hour and by up to 100% by 2 h. Plasma samples for ammonia testing should be placed in ice water immediately and transported for analysis as soon as possible. Increased ammonia in a patient with an AMS change is a critical laboratory finding that should be addressed immediately.

The ammonia concentration often does not correlate with the neurologic symptoms observed. In general, patients with values $<100 \mu\text{mol/L}$ are asymptomatic. Values between 100 and $500 \mu\text{mol/L}$ are associated with a variety of symptoms, including loss of appetite, vomiting, ataxia, irritability, lethargy, combativeness, sleep disorders, delusions, and hallucinations. Ammonia concentrations $>500 \mu\text{mol/L}$ are associated with cerebral edema, coma, and cytotoxic changes in the brain. The neurotoxic effects of ammonia include reduced cerebral blood flow, reduction in cellular energy metabolism, inhibited neurotransmitter systems, alterations in membrane potential and mitochondrial function, and astrocyte swelling. Formation of glutamine inside astrocytes is believed to play a role in this last effect (1).

Perazzo JC, Tallis S, Delfante A, Souto PA, Lemberg A, Eizayaga FX, Romay S. Hepatic encephalopathy: an approach to its multiple pathological features. *World J Hepatol* 2012;4:50–65.

Altered Mental Status in a Teenager

Patricia M. Jones Clinical Chemistry 59:10 (2013)