



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

SARA LUÍSA SOARES ROLIM

***AMONIÉMIA EM IDADE PEDIÁTRICA - PERFIL
CLÍNICO DA HIPERAMONIÉMIA***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DOUTORA TERESA MOTA CASTELO
PROFESSORA DOUTORA LUÍSA DIOGO**

MARÇO/2014

Amoniemia em idade pediátrica – perfil clínico da hiperamoniemia

Sara Luísa Soares Rolim

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Faculdade de Medicina, Universidade de
Coimbra, Portugal

E-mail: slsrolim@gmail.com

Índice

Resumo.....	1
Palavras-chave.....	2
Abstract	3
Keywords	4
Abreviaturas	5
Introdução.....	6
Materiais e métodos	8
Resultados	10
Discussão.....	17
Conclusão	23
Agradecimentos.....	24
Referências bibliográficas	25

Resumo

Introdução: A hiperamoniémia ocorre por destoxificação deficiente da amónia, eventualmente associada a um aumento da sua produção e está associada a diversas doenças. A toxicidade da amónia é mais significativa para o cérebro, particularmente se este está em fase de desenvolvimento, manifestando-se clinicamente por sintomas dependentes da lesão cerebral. A hiperamoniémia deve por isso ser excluída em qualquer caso de sintomas neurológicos não explicados.

Objetivos: Avaliar o enquadramento clínico do pedido da determinação da amoniémia no Hospital Pediátrico-CHUC de 2011 a 2013; analisar o contexto clínico e evolução dos casos de hiperamoniémia significativa; fazer uma reflexão sobre este parâmetro laboratorial que, embora inespecífico, tem importância diagnóstica e prognóstica.

Material e métodos: Fez-se o estudo retrospectivo dos motivos clínicos dos pedidos de amoniémia a partir da base de dados do laboratório do Hospital Pediátrico e revisão dos processos clínicos referentes aos doentes com hiperamoniémia significativa. A análise da informação obtida foi feita com recurso ao *software* de tratamento de dados *SPSS Statistics* versão 21.0.

Resultados: Foram contabilizadas 3243 determinações de amónia plasmática em 1257 doentes: 1499 (46,2%) foram pedidas em contexto de doença hepática, 410 (12,6%) para controlo de doença hereditária do metabolismo, 647 (20%) por vigilância de terapêutica antiepiléptica, 225 (6,9%) por doença aguda multissistémica / coma de causa desconhecida, 361 (11,1%) por investigação etiológica de patologia do neurodesenvolvimento, 58 (1,8%) por doença hematológica e 43 (1,3%) por outros motivos. Cem doentes (8%) tiveram hiperamoniémia e 31 (2,9%) apresentaram hiperamoniémia significativa. Os valores de amoniémia não variaram significativamente entre os doentes sobreviventes e os falecidos ($p=0,190$). Não se verificou

correlação estatística entre a probabilidade de morte em doente com hiperamoniémia e o género ($p = 0,614$), a faixa etária ($p = 0,844$), o contexto clínico ($p = 0,977$) e a amoniémia ($p = 0,075$).

Conclusão: Na amostra em análise, os contextos clínicos que motivaram a determinação de amoniémia foram, por ordem decrescente de frequência, doença hepática, vigilância de terapêutica antiepiléptica, doença hereditária do metabolismo, investigação etiológica de patologia do neurodesenvolvimento, doença aguda multissistémica/coma de causa desconhecida, doença hematológica e outros. Entre as hiperamoniémias significativas, os contextos de doença hepática e de doença hereditária do metabolismo foram os mais frequentes. O género, a idade, o contexto e o valor de amoniémia não pareceram ter efeito na probabilidade de morte em doente com hiperamoniémia. É importante o reconhecimento precoce de hiperamoniémia, de modo a implementar um tratamento imediato, evitando o desenvolvimento de danos cerebrais irreversíveis.

Palavras-chave

Amónia, hiperamoniémia, pediatria, doenças hereditárias do metabolismo, doença hepática, fármacos antiepiléticos.

Abstract

Introduction: Hyperammonemia is the result of deficient detoxification of ammonia, sometimes associated to an increased production and is associated to a variety of disorders. Ammonia is toxic mainly to the brain, especially if it is in development, manifesting by symptoms related to brain damage. Hyperammonemia should therefore be excluded in any case of unexplained neurological symptoms.

Objectives: Evaluate the clinical framing of plasma ammonia measurements in the Pediatric Hospital - Coimbra Hospital and University Centre from 2011 until 2013; analyze the clinical context and evolution of cases with significant hyperammonemia; reflect on this laboratory parameter that, although unspecific, has diagnostic and prognostic importance.

Methods: Retrospective study of the clinical motives for ordering plasma ammonia measurements collected from the pediatric hospital's laboratory data base. The clinical files of patients with hyperammonemia were reviewed. Data was analyzed using SPSS Statistical software version 21.0.

Results: 3243 plasma ammonia measurements were made in 1257 patients: 1499 (46,2%) were requested because of hepatic disease, 410 (12,6%) for inborn errors of metabolism, 647 (20%) for antiepileptic drug surveillance, 225 (6,9%) for acute systemic disease/ coma of unknown origin, 361 (11,1%) for etiological investigation of a neurodevelopment disorder, 58 (1,8%) for hematological disease and 43 (1,3%) for other reasons. One hundred patients (8%) had hyperammonemia and 31 (2,9%) presented with significant hyperammonemia. The values of plasma ammonia were not significantly different between survivors and non survivors ($p = 0,190$). There was no statistical correlation between the probability of death in a patient with hyperammonemia and sex ($p = 0,614$), age group ($p = 0,844$), clinical context ($p = 0,977$) and ammonia value ($p = 0,075$).

Conclusion: In this sample, the clinical contexts that motivated plasma ammonia measurements were, in decreasing order of frequency, hepatic disease, antiepileptic drug surveillance, inborn errors of metabolism, etiological investigation of a neurodevelopment disorder, for acute systemic disease/ coma of unknown origin and hematological disease. Among significant hyperammonemia values, hepatic disease and inborn errors of metabolism were the most frequent clinical contexts. Sex, age gap, etiology and ammonia value did not have an effect on death probability among patients with hyperammonemia. Early recognition of hyperammonemia and immediate treatment is of vital importance to avoid irreversible brain damage.

Keywords

Ammonia, hyperammonemia, pediatrics, inborn errors of metabolism, hepatic failure, antiepileptic drugs.

Abreviaturas

DHM: Doenças hereditárias do metabolismo

VPA: Valproato de sódio

OCT: Ornitinacarbamiltransferase

HP: Hospital Pediátrico – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Introdução

A amónia é um produto do catabolismo proteico, resultante da desaminação oxidativa do glutamato pela respetiva desidrogenase.¹ É uma substância tóxica, produzida maioritariamente na mucosa intestinal, mas também noutros tecidos como o músculo esquelético e o rim.^{1,2} Em condições fisiológicas, a amónia está presente maioritariamente (> 98%) sob a sua forma ionizada, NH_4^+ , hidrossolúvel.^{2,3}

O fígado, através da síntese da ureia, é o órgão central na destoxificação da amónia, embora a excreção urinária de amónia e o seu "consumo" na síntese de glutamina e outros produtos azotados possam contribuir para a mesma.¹

A determinação dos níveis plasmáticos de amónia é requisitada na prática clínica para deteção de uma possível hiperamoniemia. Esta ocorre por destoxificação deficiente da amónia, eventualmente associada a um aumento da sua produção.² Em contexto de hiperamoniemia, a eliminação de amónia fica dependente do rim, que diminui a produção e aumenta a excreção, do músculo esquelético e do cérebro que metabolizam o excesso de amónia, transformando o glutamato em glutamina (glutamina sintetase).¹

Na criança, a hiperamoniemia é causada por diversas doenças e está associada a algum grau de insuficiência hepática, congénita ou adquirida.^{2,4} Malformações vasculares que causem curto-circuito à circulação hepática como o *ductus venosus* são igualmente causas raras de hiperamoniemia.² As doenças hepáticas, agudas ou crónicas, de qualquer etiologia são uma causa comum de hiperamoniemia. Destacam-se pela sua gravidade e possibilidade de medidas preventivas, as intoxicações por cogumelos, etanol ou fármacos, como o valproato de sódio (VPA).^{3,5,6} De entre as doenças hereditárias do metabolismo (DHM) destacam-se os défices enzimáticos do ciclo da ureia, nomeadamente o défice de ornitincarbamiltransferase (OCT).^{2,6}

A toxicidade da amónia é mais significativa para o cérebro, particularmente se este está em fase de desenvolvimento.^{4,7} A hiperamoniémia manifesta-se clinicamente por sintomas dependentes da lesão cerebral: hiperventilação, vómitos, ataxia e alteração do estado de consciência (desde agitação psicomotora, até vários graus de coma), em situações agudas; em situações crónicas, podem surgir cefaleias, vómitos, ataxia recorrente, atraso do desenvolvimento psicomotor, dificuldades de aprendizagem, alterações do comportamento e outros sintomas do foro psiquiátrico.^{2,8,9} As manifestações clínicas também são determinadas pela idade à apresentação, com sintomas pouco específicos no período neonatal, como recusa alimentar, vómitos e letargia, que implicam diagnóstico diferencial com sépsis.^{10,11} A hiperamoniémia deve por isso ser excluída em qualquer caso de sintomas neurológicos não explicados.²

Os objetivos do presente trabalho são: avaliar o enquadramento clínico do pedido da determinação dos níveis de amoniémia no Hospital Pediátrico – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (HP) nos últimos três anos (2011 a 2013), desde o alargamento da idade de atendimento até aos 18 anos; analisar o contexto clínico e evolução dos casos de hiperamoniémia significativa; fazer uma reflexão sobre este parâmetro laboratorial que, embora inespecífico, tem importância diagnóstica e prognóstica.

Materiais e métodos

A amostra objeto deste trabalho foi obtida a partir da base de dados do laboratório do HP, no período de 1 de Janeiro de 2011 a 31 de Dezembro de 2013 (3 anos). Daquela base foram colhidos os seguintes parâmetros: identificação, idade, género, data de colheita da amostra, informação clínica fornecida aquando do pedido da análise laboratorial, número de determinações da amoniémia por doente e valores de amoniémia obtidos. Nos casos em que a informação clínica era insuficiente, foram revistos os processos clínicos e averiguada a razão do pedido de amoniémia.

Procedeu-se à pesquisa do contexto clínico no momento da requisição do exame. Este foi distribuído em sete categorias: controlo de doença hepática, vigilância de doença hereditária do metabolismo, investigação etiológica de patologia do neurodesenvolvimento, doença aguda multissistémica/ coma de causa desconhecida, vigilância de terapêutica antiepilética, controlo de doença hematológica e outros.

No Hospital Pediátrico os valores de referência da amónia do laboratório são 56 - 107 $\mu\text{mol/l}$ para idade inferior a 1 mês, 21 – 50 $\mu\text{mol/l}$ para crianças com idade superior a 1 mês e 11 – 32 $\mu\text{mol/l}$ para adultos.¹²

Foram analisados retrospectivamente os processos clínicos referentes a doentes com hiperamoniémia significativa, definida como superior ou igual a 150 $\mu\text{mol/l}$ no recém-nascido e pequeno lactente e superior ou igual a 100 $\mu\text{mol/l}$ em crianças após o 1º semestre de vida, adolescentes e adultos.

Os dados obtidos foram registados e codificados no *Microsoft Excel 2013*® e posteriormente tratados com o *software IBM SPSS Statistics for Windows*® versão 21.0 (Armonk, NY, USA: IBM Corp.). A descrição dos dados teve como base a distribuição de

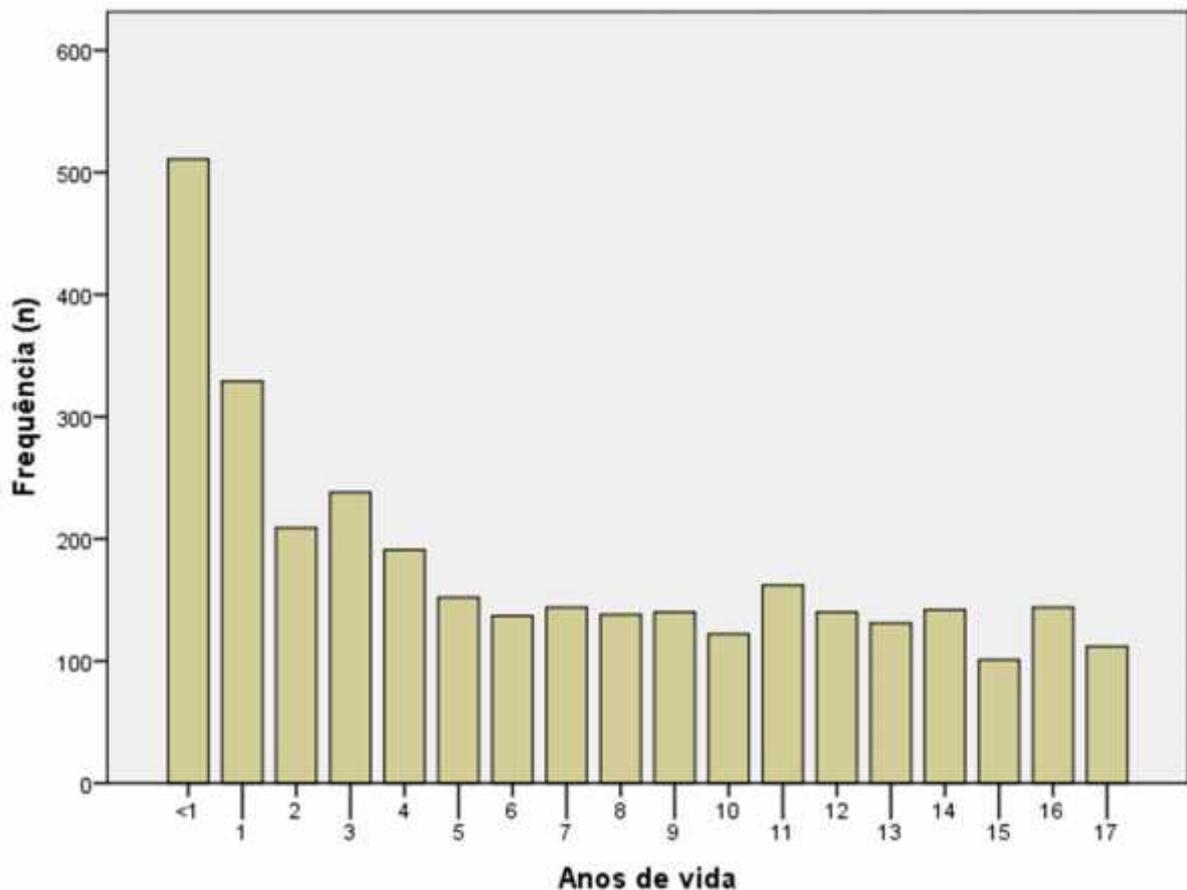
frequências, medidas de tendência central. Foi utilizada a mediana como medida de tendência central já que a distribuição amostral dos dados apresentava grandes desvios à normalidade. A comparação de proporções foi efetuada através do teste binomial. A comparação das variáveis qualitativas foi efetuada através do teste qui-quadrado usando os resultados do teste exato de Fisher. As variáveis quantitativas foram comparadas usando o teste de Mann-Whitney. Recorreu-se à regressão logística para avaliar a significância da faixa etária, género, contexto clínico e valores de amoniemia sobre a probabilidade de morte em doentes com hiperamoniemia. Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I () de 0,05 em todas as análises inferenciais.

Resultados

O estudo incluiu 3243 determinações de amoniemia respeitantes ao período de 2011 a 2013, com uma média de 1081 determinações por ano. Aquelas determinações de amónia são referentes a 1257 doentes com uma mediana de 4 determinações por doente (1 a 73 determinações por doente). As concentrações de amónia variaram de 9 a 1438 $\mu\text{mol/l}$ com uma mediana de 16 $\mu\text{mol/l}$.

O número de determinações por ano de vida está resumido na figura 1.

Gráfico 1 – Gráfico de barras com número de determinações por ano de vida.



Os dados demográficos encontram-se resumidos na tabela 1, tendo-se definido faixas etárias para análise estatística: menos de 6 meses; 6 meses até 2 anos, 2 até 6 anos; 6 até 10 anos e 10 até 18 anos.

Foram encontradas diferenças significativas na distribuição entre os géneros, sendo 547 (43,5%) doentes do feminino e 710 (56,5%) do masculino ($p < 0,001$). Não houve diferenças apreciáveis entre o género masculino e o feminino no que concerne à faixa etária de primeira determinação ($p=0,063$) e ao contexto clínico ($p = 0,402$).

Existiam diferenças significativas ($p < 0,001$) entre a faixa etária da primeira determinação e o contexto clínico associado, ocorrendo maior probabilidade de haver contexto de doença hepática entre as idades de 10 a 18 anos, de doença aguda multissistémica/ coma de causa desconhecida nos primeiros 6 meses, de vigilância de terapêutica antiepilética entre os 2 e os 10 anos e de investigação etiológica de patologia do neurodesenvolvimento entre os 6 meses e os 2 anos.

Tabela 1 - Dados demográficos da amostra.

Dados demográficos		n	%
Género	Feminino	546	43,5
	Masculino	710	56,5
Idade da 1ª determinação	0 a 6M	131	10,4
	6M a 2A	217	17,3
	2 a 6A	257	20,5
	6 a 10A	251	20,0
	10 a 18 A	400	31,8

(A - Anos; M – meses).

Das 3243 determinações, 1499 (46,2%) foram pedidas em contexto de doença hepática, 410 (12,6%) para controlo de DHM, 647 (20%) por vigilância de terapêutica antiepilética, 225 (6,9%) por doença aguda multissistémica / coma de causa desconhecida, 361 (11,1%) por investigação etiológica de patologia do neurodesenvolvimento, 58 (1,8%) por doença hematológica e 43 (1,3%) por outros motivos.

Para efeito de análise estatística, dividiu-se a amostra em dois grupos, amoniémia normal (2885 determinações - 89%) e hiperamoniémia (358 - 11%, correspondentes a 100 doentes - 8%). Adicionalmente, isolou-se um grupo com hiperamoniémia significativa (94 determinações - 2,9%, correspondentes a 31 doentes - 2,5%). Na tabela 2 e na tabela 3 estão discriminados o número de determinações e o número de doentes respetivamente, com valores elevados e significativamente elevados para cada contexto clínico.

Tabela 2 - Proporção de determinações com hiperamoniémia e hiperamoniémia significativa por contexto clínico.

Contexto	Determinações		
	n	Hiperamoniémia n (%)	Hiperamoniémia significativa n (%)
Doença hepática	1499	215 (14,3%)	60 (4%)
DHM	410	74 (18%)	24 (5,9%)
Vigilância de terapêutica antiepilética	647	38 (5,9%)	5 (0,8%)
Doença aguda multissistémica / coma de causa desconhecida	225	16 (7,1%)	3 (0,9%)
Investigação etiológica de patologia do neuro desenvolvimento	361	2 (0,6%)	0 (0%)
Doença hematológica	58	13 (%)	2 (3,4%)
Outros	43	0 (%)	0 (0%)
Total	3243	358 (11%)	94 (2,9%)

Tabela 3 – Proporção de doentes com hiperamoniemia e hiperamoniemia significativa por contexto clínico.

Contexto	Doentes		
	n	Hiperamoniemia n (%)	Hiperamoniemia significativa n (%)
Doença hepática	291	40 (13,7%)	14 (4,8%)
DHM	101	12 (11,9%)	7 (6,9%)
Vigilância de terapêutica antiepilética	329	29 (8,8%)	5 (1,5%)
Doença aguda multissistémica / coma de causa desconhecida	148	10 (6,8%)	3 (2%)
Investigação etiológica de patologia do neuro desenvolvimento	320	2 (0,6%)	0 (0%)
Doença hematológica	27	7 (29,9%)	2 (7,4%)
Outros	41	0 (%)	0 (0%)
Total	1257	100 (8%)	31 (2,5%)

A proporção de doentes com hiperamoniemia é significativamente diferente entre as faixas etárias ($p = 0,009$), e contexto clínico ($p < 0,001$). Não se verificou diferença entre os géneros ($p = 0,617$). Dos doentes com hiperamoniemia, 40% tinham doença hepática, 12% DHM, 29% estavam em vigilância de terapêutica antiepilética, 10% tinham doença aguda multissistémica / coma de causa desconhecida, 2% tinham patologia do neurodesenvolvimento em investigação e 7%, doença hematológica.

A proporção de doentes com hiperamoniemia significativa não apresenta diferenças entre os géneros ($p = 0,102$) e faixas etárias ($p = 0,082$). No entanto, é significativamente diferente entre os diferentes contextos clínicos ($p < 0,001$) devido ao maior número de hiperamoniemias em contexto de doença hepática e de DHM e ao número nulo de valores elevados em contexto de investigação etiológica de patologia do neurodesenvolvimento.

As características dos 31 doentes com hiperamoniémia significativa estão resumidas na tabela 4.

Tabela 4 - Características dos doentes com hiperamoniémia significativa.

Nº caso	Idade	Género	Clínica	NDT (HS)	HS	
					Mediana	Min/max
1	13A	F	IHA em contexto de hepatite auto-imune	11(4)	125	105/150
2	4A	M	S. Alagille – TRH	13(11)	126	101/188
3	3A	M	Vigilância de terapêutica antiepilética	2(1)		171
4	16A	M	Hepatite colestática com IHA, cegueira e APM	4(1)		106
5	3A	F	AVBEH com kasai – TRH	27(6)	161,5	105/201
6	14A	F	Cirrose hepática causa desconhecida – TRH	33(1)		106
7	6M	F	Vigilância de terapêutica antiepilética	5(1)		113
8	1D	M	Doença aguda multissistémica causa desconhecida	1(1)		581
9	9A	F	Vigilância de terapêutica antiepilética	1(1)		268
10	10A	M	Leucemia linfocítica aguda	2(1)		108
11	8A	M	AVBEH com Kasai – TRH	4(1)		122
12	5D	F	Citrulinémia	22(6)	429	203/557
13	3A	M	Cirrose causa desconhecida – TRH	35(1)		101
14	14A	F	Cavernoma da veia porta	7(1)		111
15	17A	M	Leucemia linfocítica aguda	2(1)		166
16	3A	M	Cirrose causa desconhecida – TRH	20(2)	114	112/116
17	1A	M	Cirrose biliar com insuficiência hepática	40(24)	123	101/206
18	2A	M	IHA – infeção Herpes vírus 6	17(1)		101
19	1S e 8M	F	Acidémia propiónica	13(6)	346,5	122/1483

20	2A	F	Défice de OCT com IHA	6(1)		102
21	8M	F	AVBEH com kasai – TRH	9(1)		119
22	10M	M	Síndrome de Caroli com cirrose biliar e IHA – sépsis e falência multiorgânica	19(5)	117	102/121
23	5A	F	Gangliosidose GM2 variante B1 – falência multiorgânica	1(1)		142
24	12A	F	Hepatite vírica com insuficiência – TRH	20(1)		173
25	17A	F	Défice intelectual e epilepsia sob antiepiléticos – IHA	5(1)		127
26	14A	F	Vigilância de terapêutica antiepilética	2(1)		132
27	2S	F	Citrulinémia	19(2)	260	153/367
28	2S	F	Doença aguda multissistémica causa desconhecida	12(1)		158
29	12A	F	Citrulinémia	2(2)	907	899/915
30	2S	M	Síndrome malformativo, atraso de crescimento e epilepsia – sépsis	5(1)		171
31	16A	F	Défice de OCT	21(6)	160	123/283

(A - ano; M - meses; S - semanas; D - dias; F – feminino; M – masculino; NDT – número de determinações totais; HS – hiperamoniémia significativa; AVBEH - atresia das vias biliares extra-hepáticas; IHA - insuficiência hepática aguda; OCT - ornitincarbamiltransferase; TRH - transplante hepático).

Cerca de 45,1% dos doentes com hiperamoniémia significativa apresentaram doença hepática. As DHM foram responsáveis por 22,6%, a vigilância e complicações de terapêutica antiepilética por 16,1%, a doença aguda multissistémica/ coma de causa desconhecida por 9,7% e doença hematológica por 6,5% do total de determinações. Seis dos 31 (19,4%) doentes com hiperamoniémia significativa faleceram no decorrer do episódio de internamento em que foi detetada amoniémia elevada. Dois tinham doença hepática, 2 sofriram de DHM (gangliosidose GM2 variante B1 e citrulinémia) e 2 de doença aguda multissistémica de causa desconhecida. A inferência estatística demonstrou que os valores de amoniémia não variaram

significativamente entre os doentes sobreviventes e os falecidos ($p = 0,190$). Adicionalmente a regressão logística revelou que o género ($p = 0,614$), a faixa etária ($p = 0,844$), o contexto ($p = 0,977$) e a amoniemia ($p = 0,075$) não se correlacionaram estatisticamente com a probabilidade de morte em doente com hiperamoniemia significativa.

Discussão

A determinação da amoniémia é habitualmente solicitada em circunstâncias clínicas em que poderá estar elevada e requerer medidas corretivas urgentes, como em casos de coma de causa desconhecida ou em que é necessário confirmar a normalidade dos seus valores, como na investigação etiológica de atraso de desenvolvimento psicomotor/ défice intelectual. Circunstâncias como a má técnica de colheita (com garrote ou luta intensa, por exemplo), demora excessiva na separação do plasma, entre outros, podem levar a valores falsamente elevados.¹⁰ Também a idade do doente tem influência nos níveis plasmáticos e deve ser tida em conta na interpretação dos resultados. O Laboratório de Bioquímica do HP tem como valores de referência 56 - 107, 21 – 50 e 11 – 32 $\mu\text{mol/L}$, respetivamente para recém-nascidos, crianças e adultos.¹² No presente trabalho, que não incluiu doentes adultos, optou-se por considerar clinicamente significativos valores de amoniémia superiores a 150 $\mu\text{mol/l}$ no primeiro semestre de vida e a 100 $\mu\text{mol/l}$ em doentes mais velhos. A divisão dos doentes nestes dois grupos foi inspirada em autores que publicam sobre DHM e baseou-se na noção de que a maturação metabólica, nomeadamente a hepática, nos primeiros meses de vida é mais próxima da do período neonatal¹¹.

O número de determinações de amoniémia foi alto (3243 em 3 anos) comparado com outro estudo num hospital de cuidados terciários (1880 em 2 anos). As medianas da amoniémia no mesmo estudo foram bastante superiores (entre 50 e 65 $\mu\text{mol/L}$) que no presente trabalho (16 $\mu\text{mol/L}$)¹³. Tal pode estar relacionado com uma seleção mais seletiva dos casos em que a amoniémia foi determinada. A proporção de doentes do género masculino foi superior aos do feminino. Embora em muitos contextos patológicos, o género masculino seja mais frequentemente afetado, poder-se-á tratar de um dado furtivo, sem significado clínico, visto não haver diferenças em relação à idade e ao contexto.

As circunstâncias clínicas que nos três anos da análise motivaram o pedido de amoniémia foram, por ordem decrescente de frequência, doença hepática, vigilância de terapêutica antiepilética, DHM, investigação etiológica de patologia do neurodesenvolvimento, doença aguda multissistémica/coma de causa desconhecida, doença hematológica e outros.

Verificou-se que a grande maioria (46,2%) dos pedidos de amónia tinha doença hepática como enquadramento clínico. De facto, as doenças hepáticas, agudas ou crónicas, de qualquer etiologia são uma causa comum de hiperamoniémia. Para este tão acentuado predomínio contribui o facto de existir no HP uma Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica que dá resposta a todos os doentes portugueses.

A vigilância de terapêutica antiepilética foi o segundo motivo mais frequente (20%) e está relacionado com o uso de fármacos no tratamento da epilepsia que podem ter hiperamoniémia como efeito adverso. Destes, o VPA, de uso generalizado não só em epilepsia como em outras indicações é um dos mais estudados. Apesar de ser um fármaco seguro, a sua utilização tem sido raramente associada a casos de hiperamoniémia aguda com ou sem insuficiência hepática. Estudos demonstraram que metabolitos do VPA como a valproil-CoA inibem diretamente a atividade da N-acetilglutamato sintetase, levando a uma redução da síntese do N-acetilglutamato.¹⁴ A diminuição daquele ativador da primeira etapa do ciclo da ureia (sintetase do carbamilsulfato mitocondrial, CPS-1) poderia justificar o surgimento de hiperamoniémia sem alteração de outros marcadores de lesão hepática. O risco de hiperamoniémia associado ao VPA é mais elevado quando existe associação com outros antiepiléticos ou na presença de uma DHM subjacente, nomeadamente uma doença do ciclo da ureia ou da cadeia respiratória mitocondrial^{5,15-17}.

O controlo de DHM foi responsável por 12,6% das determinações de amónia. Isto deve-se ao controlo do tratamento da DHM durante o seguimento da doença, assim como de situações

agudas, nomeadamente crises de descompensação metabólica com necessidade de correção imediata. As DHM podem cursar com hiperamoniémia por defeito primário de enzimas ou transportadores do ciclo da ureia ou por inibição secundária do mesmo. A deficiência de OCT, a mais comum entre as doenças do ciclo da ureia, é um exemplo do primeiro grupo. A inibição do ciclo da ureia com consequente hiperamoniémia pode ocorrer em outras DHM, habitualmente défices enzimáticos mitocondriais que interferem com aquele ciclo na sua porção intramitocondrial.^{6,11}

A investigação etiológica de patologia do neurodesenvolvimento motivou a determinação de amoniémia em 11,1% dos casos. A hiperamoniémia moderada crónica pode apresentar-se com atraso do desenvolvimento psicomotor, dificuldades de aprendizagem e alterações do comportamento, eventualmente associados a anorexia seletiva para alimentos ricos em proteínas, vômitos cíclicos e/ou episódios de ataxia aguda/prostração¹¹. A exclusão de hiperamoniémia neste contexto tem como principal objetivo identificar DHM com terapêutica específica, permitindo melhorar o prognóstico da perturbação do neurodesenvolvimento em causa. A frequência de hiperamoniémia foi rara (0,6%) e a de hiperamoniémia significativa, neste contexto, foi nula o que ficou abaixo do valor esperado. No entanto, a demonstração da normalidade dos valores de amoniémia neste contexto é importante, apesar de não excluir uma alteração primária ou secundária do ciclo da ureia, que pode manifestar-se apenas em episódios agudos de descompensação em DHM.¹¹

A doença aguda multissistémica ou alteração do estado de consciência/ coma de causa desconhecida foi um motivo de determinação da amoniémia em 6,9%. A suspeita de DHM subjacente àquelas condições implica a exclusão de hiperamoniémia, que poderia pôr na pista de uma alteração do ciclo da ureia primária ou secundária.

A doença hematológica foi também motivo de pedido, embora menos frequentemente (1,8%). Dentro de esta entidade inclui-se leucemia aguda, linfoma, mieloma múltiplo e tumores de órgãos sólidos. De facto, a encefalopatia hiperamonémica é uma complicação rara de doenças malignas com demonstrada associação a um vasto leque de diferentes agentes quimioterápicos usada no tratamento destas.^{18,19}

Na nossa amostra, apenas 8% dos doentes tinham hiperamoniémia. Esta proporção é muito inferior ao estudo referido acima, em que 31% de doentes tiveram amoniémia acima dos valores de referência.¹³ Outro estudo observou que a hiperamoniémia era secundária a doença hepática em 63,3% dos casos, a doenças do ciclo da ureia em 23,3% e a outras causas (incluindo toxicidade por VPA) em 13,3%.²⁰ É de destacar a menor prevalência de doença hepática e DHM (40% e 12% respetivamente) e a maior frequência de hiperamoniémia por aparente toxicidade por fármacos antiepiléticos (29%) na nossa amostra.

A ocorrência de hiperamoniémia significativa nos nossos doentes é rara, perfazendo apenas 2,9% das determinações, em 2,5% dos doentes. Tendo em conta o facto de o HP ter unidades de cuidados intensivos e de doenças metabólicas de âmbito regional e de transplantação hepática pediátrica de âmbito nacional, os números encontrados serão provavelmente mais elevadas que em outros hospitais, mesmo centrais.

Entre os casos com amoniémia significativamente elevada, os contextos de doença hepática e de DHM foram os mais frequentes, tal como referido na literatura.^{21,22} Dentro da doença hepática, é notável a associação com a insuficiência hepática aguda e os períodos pré e pós transplante hepático. Entre as DHM destaca-se doenças do ciclo da ureia (défice de OCT e citrulinémia), acidémia propiónica e gangliosidose GM2 variante B1 (com falência multiorgânica). Num dos casos de citrulinémia e no de acidémia propiónica (défice de propionil-CoA carboxilase, enzima mitocondrial) a presença de hiperamoniémia tinha

contribuído decisivamente para o diagnóstico etiológico. Na acidémia propiónica a hiperamoniémia é secundária à inibição da atividade da N-acetilglutamosintetase pela propionil-CoA, que se encontra aumentado.^{5,11} A gangliosidose não é uma doença conhecida por provocar hiperamoniémia. Neste caso, a elevação da amoniémia ocorreu no contexto de falência multiorgânica.

A mortalidade observada neste grupo de doentes (19,4%) reforça a importância do tratamento imediato de níveis aumentados de amoniémia, que contribuem decisivamente para o agravamento do prognóstico clínico. De entre os doentes falecidos, dois tinham doença hepática: um, por complicações pós transplante hepático em contexto de síndrome de Alagille (caso 2) e outro por insuficiência hepática aguda associada a sépsis e falência multiorgânica (caso 22). Dois doentes faleceram por doença aguda multissistémica de causa desconhecida, ambos no período neonatal (caso 8 e 28). De entre os doentes com DHM, um sofria de gangliosidose GM2 com falência multiorgânica e outro de citrulinémia, com um quadro grave de encefalopatia e tetraparésia espástica na sequência de um coma hiperamoniémico no período neonatal (caso 23 e 29 respetivamente).

Apesar de 2 em 3 doentes com doença aguda multissistémica de causa desconhecida terem falecido, nenhum contexto demonstrou exercer efeito significativo sobre a probabilidade de morte. É de destacar que dois casos com valores mais altos de amoniémia, 581 $\mu\text{mol/L}$ e 907 $\mu\text{mol/L}$ respetivamente, terem falecido. Apesar disso o valor de amoniémia mostrou não exercer efeito sobre a probabilidade de morte. No estudo referido anteriormente, concluiu-se que para um pico de amoniémia superior a 200 $\mu\text{mol/l}$ nas primeiras 48h existe um risco de morte significativamente elevado.²⁰

Um aspeto importante a considerar é a correlação entre hiperamoniémia e sequelas neurológicas irreversíveis. Um estudo anterior concluiu que nenhum de um grupo de 88 doentes

com défices enzimãticos do ciclo da ureia, com amoniémiãs iniciais de 300 $\mu\text{mol/l}$ ou com pico de 480 $\mu\text{mol/l}$ teve um desenvolvimento cognitivo normal.²³ As consequênciãs clínicãs da hiperamoniémiã dependem do seu grau e duraçãõ, assim como da idade e maturidade cerebral resultando em edema cerebral, morte neuronal e atrofia cerebral traduzidas em atraso do neurodesenvolvimento e “paralisia cerebral”.⁴ Se a hiperamoniémiã nãõ for prevenida ou corrigida atempadamente, as sequelas neurológicas podem ser irreversíveis.^{5,24} A irreversibilidade das lesões ocorre especialmente em hiperamoniémiãs prolongadas e/ou quando a amónia plasmãtica atinge níveis entre 250 e 500 $\mu\text{mol/l}$ durante os primeiros dois anos de vida.^{4,7} Desta forma, o diagnósticã precoce e o tratamento imediato sãõ crítics para um prognósticã favorãvel.

Este estudo apresenta algumas limitações. Apesar da amostra ser relativamente grande, o númerã de casos de hiperamoniémiã é proporcionalmente baixo. Foram observados valores de amónia elevados que subsequentemente normalizaram, o que pode dever-se a situações clínicãs de hiperamoniémiã intermitente, sem perder de vista a possibilidade de falsos positivos por eventuais erros de colheita e manipulaçãõ. Por esta razãõ a determinaçãõ deve ser repetida sempre que se verificam valores anormais.^{10,13}

Conclusão

Na amostra em análise, os contextos clínicos que motivaram as determinações de amoniémia foram, por ordem decrescente de frequência, doença hepática, vigilância de terapêutica antiepilética, DHM, investigação etiológica de patologia do neurodesenvolvimento, doença aguda multissistémica/ coma de causa desconhecida, doença hematológica e outros. Entre as hiperamoniémias significativas, os contextos de doença hepática e de DHM foram os mais frequentes. O género, a idade, o contexto e o valor de amoniémia não pareceram apresentar efeito sobre a probabilidade de morte em doente com hiperamoniémia.

É importante o reconhecimento precoce de hiperamoniémia em qualquer quadro clínico, sobretudo em situações de alteração do estado de consciência de causa desconhecida ou de grau desproporcionado em contexto clínico conhecido, uma vez que o tratamento imediato pode evitar o desenvolvimento de danos cerebrais irreversíveis.

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, Doutora Teresa Mota Castelo e à minha co-orientadora, Professora Doutora Luísa Diogo por toda a ajuda, motivação e pelas horas que dedicaram a este projeto.

Agradeço à Doutora Lucília Araújo e à Doutora Isabel Albuquerque do Laboratório de Bioquímica do HP pelo apoio prestado.

Referências bibliográficas

1. Cox M, Nelson D. Lehninger Principles of Biochemistry. In: Amino acid oxidation and the production of urea, p. 673–702. 5th ed. W. H. Freeman and Company; 2008.
2. Häberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. *Eur. J. Pediatr.* 2011;170, 21–34.
3. Adeva MM, Souto G, Blanco N, Donapetry C. Ammonium metabolism in humans. *Metabolism.* 2012;61, 1495–511.
4. Braissant O, McLin VA, Cudalbu C. Ammonia toxicity to the brain. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2013;36, 595–612.
5. Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. *Arch. Biochem. Biophys.* 2013;536, 101–8.
6. Auron A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr. Nephrol.* 2012;27, 207–22.
7. Braissant O. Current concepts in the pathogenesis of urea cycle disorders. *Mol. Genet. Metab.* 2010;100 Suppl , S3–S12.
8. Walker V. Ammonia toxicity and its prevention in inherited defects of the urea cycle. *Diabetes. Obes. Metab.* 2009;11, 823–35.
9. Gropman AL, Summar M, Leonard JV. Neurological implications of urea cycle disorders. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007;30, 865–79.

10. Broomfield A, Grunewald S. How to use serum ammonia. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract.* Ed. 2012;97, 72–7.
11. Saudubray JM, van den Berg G, Walter JH. Inborn Metabolic Diseases - Diagnosis and Treatment. In: Disorders of the urea cycle and related enzymes, p. 297 – 310. 5th ed. Springer Medizin; 2012.
12. Burtis CA, Ashwood ER, Burns DE, editors. Tietz Fundamentals of clinical chemistry. In: Reference Tables. 6th ed. Saunders Elsevier; 2007.
13. Maranda B, Cousineau J, Allard P, Lambert M. False positives in plasma ammonia measurement and their clinical impact in a pediatric population. *Clin. Biochem.* 2007;40, 531–5.
14. Aires CCP, van Cruchten A, Ijlst L, de Almeida IT, Duran M, Wanders RJA et al. New insights on the mechanisms of valproate-induced hyperammonemia: inhibition of hepatic N-acetylglutamate synthase activity by valproyl-CoA. *J. Hepatol.* 2011;55, 426–34.
15. DeWolfe JL, Knowlton RC, Beasley MT, Cofield S, Faught E, Limdi NA. Hyperammonemia following intravenous valproate loading. *Epilepsy Res.* 2009;85, 65–71.
16. Hamed S, Abdella MM. The risk of asymptomatic hyperammonemia in children with idiopathic epilepsy treated with valproate: relationship to blood carnitine status. *Epilepsy Res.* 2009;86, 32–41.
17. Chou HF, Yang RC, Chen CY, Jong YJ Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Pediatr. Neonatol.* 2008;49, 201–4.

18. Nott L, Price TJ, Pittman K, Patterson K, Fletcher J. Hyperammonemia encephalopathy: an important cause of neurological deterioration following chemotherapy. *Leuk. Lymphoma* 2007;48, 1702–11.
19. Pham A, Reagan JL, Castillo JJ. Multiple myeloma-induced hyperammonemic encephalopathy: an entity associated with high in-patient mortality. *Leuk. Res.* 2013;37, 1229–32.
20. Ozanne B, Nelson J, Cousineau J, Lambert M, Phan V, Mitchell G, et al. Threshold for toxicity from hyperammonemia in critically ill children. 2012; *J. Hepatol.* 56, 123–8.
21. Clay AS, Hainline BE. Hyperammonemia in the ICU. *Chest* 2007;132, 1368–78.
22. Bachmann C. Mechanisms of hyperammonemia. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2002;40, 653–62.
23. Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur. J. Pediatr.* 2003;162, 410–6.
24. Cagnon L, Braissant O. Hyperammonemia-induced toxicity for the developing central nervous system. *Brain Res. Rev.* 2007;56, 183–97.