

Et nyfødt barn med hyperventilasjon

Hyperventilasjon hos nyfødte kan ha mange årsaker, som lungesykdom eller infeksjon. Respiratorisk kompensasjon av metabolsk acidose, som melkesyreopphopning ved dårlig vevsperfusjon, vil også kunne gi hyperventilasjon. Årsaken kan også være en sjelden metabolsk sykdom.

Se kommentar side 1537 og kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Pasienten, en gutt, var tredje barn av friske, norske ubeslektede foreldre. En eldre søster (6 år) og bror (3 år) er begge friske. Mor ble forløst ved sectio en uke over termin på grunn av fostertakykardi etter et ukomplisert svangerskap. Fødselsvekten var 4 050 g og apgar-skår 9 og 10 etter henholdsvis ett og fem minutter. Da barnet var ett døgn gammelt, ble det observert påskyndet respirasjon.

Hyperventilasjon hos nyfødte kan skyldes lungesykdom, infeksjon, cerebral irritasjon eller kompensasjon av en metabolsk acidose. Hos eldre barn må man også tenke på andre årsaker som angst og intoksikasjon.

Gutten ble tilsett av barnelege som forordnet en syre-base-status. Denne viste respiratorisk alkalose med pH 7,53, pCO₂ 2,79 kPa og baseoverskudd (BE) -1,9 mmol/l. Øvrige blodprøver viste Na⁺ 145 mmol/l, K⁺ 4,5 mmol/l, Cl⁻ 114 mmol/l, CRP 2 mg/l og blodsukker 4,8 mmol/l. Prøvene ble kontrollert etter tre timer og viste da pH 7,55, pCO₂ 2,52 kPa og BE -1,9 mmol/l. Laktatverdien var 4,8 mmol/l. Barnet utviklet etter hvert cerebrale symptomer med stivhet og irritabilitet og ble overflyttet til Ullevål universitetssykehus.

Den vanligste årsaken til respiratorisk alkalose er overventilasjon hos en pasient som ligger på respirator. Hos et spontant pustende barn, som hos denne pasienten, må man tenke på en metabolsk sykdom. Hvis det er et normalt baseoverskudd, er det mest nærliggende en defekt i ureasyklusen, med opphopning av ammoniakk som fører til cerebral irritasjon med hyperventilering.

Hvis det derimot er et negativt baseoverskudd, foreligger det opphopning av en syre som f.eks. melkesyre. Den vanligste årsaken til melkesyreacidose er nedsatt vevsperfusjon som ved sepsis, betydelig oksygenmangel etter asfyksi eller hjertefeil. Acidosen kan også skyldes sjeldne metabolske sykdommer.

Ved ankomst Ullevål universitetssykehus ble det anlagt navlevenekateter og arteriekran-

for adekvat monitorering og blodprøvetaking. Ekkodoppler viste et anatomisk normalt hjerte, men med hyperdynamisk preg. Den respiratoriske alkalosen ble verifisert, og ammoniakk var 652 µmol/l (normalt hos nyfødte < 100 µmol/l) og urea 1,2 mmol/l (normalområde hos nyfødte 1,1–8,9 mmol/l). Det var normale leverenzymer. Gutten ble intubert og lagt på respirator for å kontrollere respirasjonen.

Respiratorisk alkalose og forhøyet ammoniakkverdi er forenlig med en defekt i ureasyklus og krever umiddelbar behandling. Det bør imidlertid tas prøver til metabolsk screening før behandlingen startes. Heparinplasma, EDTA-plasma, serum og EDTA-blod samt urinprøve bør tas så raskt som mulig. Urinstoff kan ikke brukes diagnostisk.

Vi startet umiddelbart etter ankomst behandling med infusjon av Na-benzoat (250 mg/kg/d), Na-fenylbutyrat (250 mg/kg/d) og arginin-klorid (800 mg/kg/d) og peroralt med kargluminsyre (Carbaglu) etter at ventrikkelen var tømt for melk. Det ble i tillegg vurdert å foreta utskiftningstransfusjon og/eller peritoneal dialyse for å fjerne ammoniakk.

Den farmakologiske behandlingen retter seg mot detoksifisering og utskilling av ammoniakk (nitrogen) via alternative reaksjonsveier ved hjelp av Na-benzoat og Na-fenylacetat. Na-benzoat konjugeres med glysin til hippursyre, og Na-fenylacetat binder seg til glutamin som fenylacetylglutamin. Begge disse produktene er vannløslige og skilles ut via nyrene.

Ureasyklusdefekt hindrer produksjon av arginin, som er en essensiell aminosyre. Argininmangel vil føre til en katabol tilstand som mobiliserer nitrogen ved proteinnedbrytning, og derved øker produksjonen av ammoniakk. Det er derfor vanlig å gi arginin eller eventuelt citrullintilskudd til pasientene.

I dag er perorale medikamenter tilgjengelig, som Ammonaps (Na-fenylbutyrat – omdannes til Na-fenylacetat i kroppen) og det mer spesifikke Carbaglu (kargluminsyre) ved N-acetylglutamatsyntesemangel. Der-

som den initiale behandlingen lykkes, er levertransplantasjon med en frisk lever med normal enzymaktivitet en aktuell behandling på sikt. Pasienter som har en mildere sykdom, vanligvis med senere symptomdebut, kan behandles med perorale medikamenter (1, 2) og diett.

Kontroll seks timer etter oppstart av behandlingen viste en ammoniakkverdi utenfor laboratoriets måleområde (> 700 µmol/l). Analyse av serum viste forhøyede verdier av glutamin, ornitin og arginin, men subnormale verdier av citrullin. Det var økt utskilling av orotsyre i urinen.

Karbamylfosfat, som er et utgangspunkt for ureasyklusen kan også omdannes til orotsyre. Dersom omdanningen via ureasyklus er defekt, vil produksjonen av orotsyre øke.

Det tilkom klinisk forverring med uregelmessig respirasjon og kardiale rytmeforstyrrelser. Barnet var nå også tiltakende cerebralt påvirket. I samråd med foreldrene besluttet man å avstå fra videre behandling. Barnet døde fredelig i morens armer 48 timer etter fødselen.

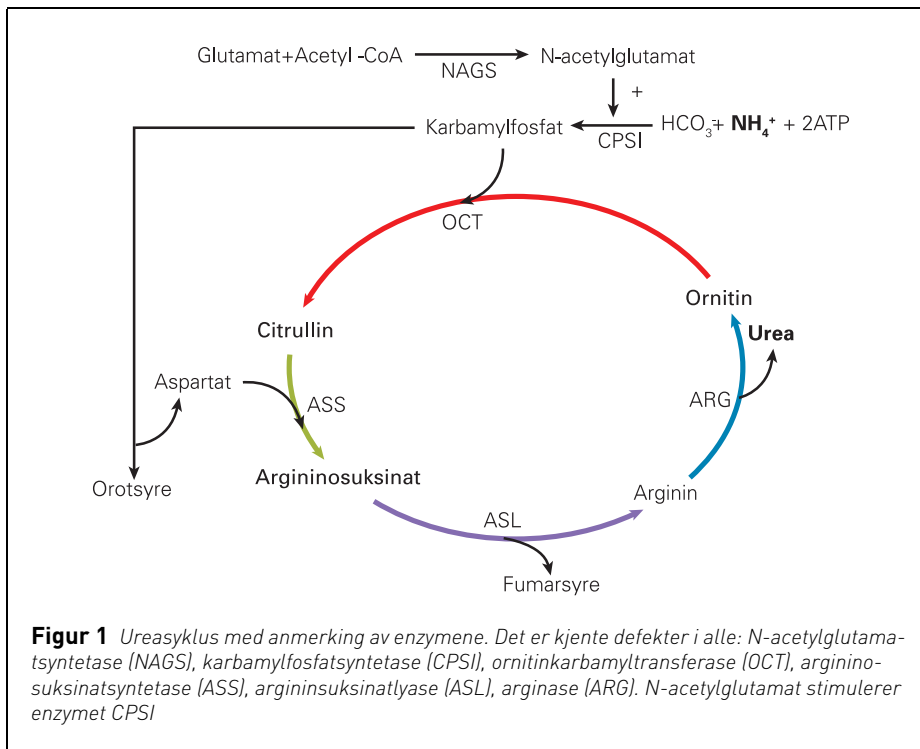
Da prøvene ble tatt, var behandling med argininklorid påbegynt. Det forklarer trolig forhøyede arginin- og ornitinverdier og et subnormalt nivå av citrullin. Det ble derfor konkludert ut fra sykehistorien og de biokjemiske funnene med at det mest sannsynlig forelå en ornitinkarbamyltransferasemangel.

I vårt tilfelle viste DNA-prøven en defekt i OCT-genet som fører til et forkortet proteinprodukt. Genfeilen er forenlig med OCT-mangel av neonatal type (3).

Diskusjon

Det er flere kjente defekter i ureasyklus som gir hyperammonemi og som karakteriseres av hyperventilasjon med respiratorisk alkalose og cerebral irritasjon, kramper og koma. Andre metabolske sykdommer kan også føre til hyperammonemi, men de har ofte et negativt baseoverskudd (1–5).

I ureasyklus blir nitrogen som ammoniakk (NH₃) omdannet til urinstoff. Ammoniakk, som er nevrotoksisk, blir derved detoksifisert. Ureasyklus består av en rekke reaksjoner: Ammoniakk omdannes til karbamylfosfat av enzymet karbamylfosfatsyntetase. Dette enzymet aktiveres av N-acetylglutamat. Karbamylfosfat sammen med ornitin danner citrullin. Citrullin omdannes



Konklusjon

Ureasyklusdefekter debuterer hos nyfødte med hyperventilasjon og respiratorisk alkalose. Diagnosen stilles ved påvisning av sterkt forhøyede ammoniakkverdier i blod supplert med spesialanalyser som aminosyremålinger i plasma og urin og kvantitering av orotsyre og undersøkelse av organiske syrer i urin. Prognosen ved tidlig debut er dårlig, da diagnostikk og behandling som regel kommer i gang for sent. Man skal imidlertid være klar over at ureasyklusdefekter kan debutere med symptomer lenge etter nyfødtp perioden, som hos piker som er bærere av OCT-genfeil og hos gutter med en mildere variant av sykdommen (11).

Rolf Lindemann

rolf@uus.no

Mia C. Myhre

Mari Bakken

Drude Fugelseth

Intensivavdelingen for nyfødte, Barneklubben Ullevål universitetssykehus, 0407 Oslo

Cecilie F. Rustad

Avdeling for medisinsk genetik Ullevål universitetssykehus

Berit Woldseth

Avdeling for medisinsk biokjemi, Rikshospitalet

videre til arginin via argininosuksinat. Urea avpaltet fra arginin, og ornitin gjendannes (fig 1). Alle reaksjonene katalyseres av spesifikke enzymer, og det er beskrevet genetiske defekter i alle (1–5).

Den hyppigste sykdommen er mangel på enzymet ornitinkarbamyltransferase, med en antatt forekomst på 1 av 60 000 fødsler (4). Tilstanden er X-bundet, hvilket innebærer at gutter som har en alvorlig mutasjon i genet får en tidlig, alvorlig debut, som regel i løpet av første til tredje levedøgn.

Symptomene er hyperventilasjon med respiratorisk alkalose, der pH raskt kan komme opp i verdier på over 7,5–7,6 med samtidig lave pCO₂-verdier uten negativt baseoverskudd (1, 4–5). Senere i forløpet kan pasientene utvikle en metabolsk acidose. Ammoniakk i nyfødtp perioden kan normalt være opp mot 100 µmol/l, mens verdiene senere ligger under 40 µmol/l (6).

Piker som er bærere av en OCT-defekt kan ha en partiell enzymdefekt og få symptomer i alle aldersgrupper, også opp i voksen alder (7). Gutter med en mild variant kan også få symptomer senere, for eksempel først ved puberteten (8).

Man må derfor huske på ureasyklusdefekter hos alle pasienter som kommer inn med symptomer på encefalopati av ukjent årsak. Det er viktig å måle ammoniakk for å kunne starte tidlig med adekvat behandling.

Behandlingen av en defekt i ureasyklus retter seg først og fremst mot å redusere konsentrasjonen av ammoniakk med følgende angrepspunkter (2):

- God hydrering og diurese
- Stansing av proteininntak
- Glukoseinfusjon, eventuelt supplert med insulin for å minimalisere katabol tilstand

- Fjerning av ammoniakk og dermed nitrogen ved dialyse og spesifikk medikamentell behandling

- Kontroll av respirasjonen, gjerne ved assistert ventilasjon, da økt respirasjonsarbeid er energikrevende og bidrar til en katabol tilstand hvis det ikke tilføres nok kalorier

Fjerning av ammoniakk gjøres mest effektivt med hemodialyse, som er mer effektiv enn peritoneal dialyse. Ved tidlig mistanke bør barnet derfor raskt transporteres til en avdeling der dette kan tilbys. Det er uklart om det er noen effekt av utskiftningsstransfusjon, men dette kan være viktig i påvente av dialyse (9).

Prognosen er avhengig både av hvor lenge pasienten har hatt hyperammonemi og hvor høy ammoniakkverdien har vært. Tidlig diagnose og raskt innsettende behandling er derfor helt avgjørende for overlevelse, utvikling og senskader.

Når OCT-mangel hos gutter debuterer tidlig, i løpet av første til andre levedøgn, er prognosen svært dårlig, med fatal utgang i de aller fleste tilfellene (9). I denne situasjonen er det svært viktig å sikre materiale for diagnostikk, helst inkludert en leverbiopsi (5).

En søster av en gutt med OCT-defekt bør undersøkes med mutasjonsanalyse, dersom brorens mutasjon er kjent og mor er bærer. Hvis mutasjonen ikke er kjent, bør ammoniakk, aminosyrer i plasma og orotsyreutskillingen i urin måles. En allopurinolbelastning kan også brukes til å påvise en bærertilstand (10). Mors søstre bør også undersøkes.

Det finnes i dag mulighet for prenatal diagnostikk av alle defektene i ureasyklus ved kjent genfeil.

Oppgitte interessekonflikter: Rolf Lindemann har mottatt finansiell støtte til deltakelse på seminar om metabolske sykdommer. Berit Woldseth har mottatt reisehonorar fra SHS international. De øvrige forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Leonard JV, McKiernan PJ. The role of liver transplantation in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004; 81: S74–8.
2. Leonard JV, Morris AA. Urea cycle disorders. *Semin Neonatol* 2002; 7: 27–35.
3. Grompe M, Caskey CT, Fenwick RG. Improved molecular diagnostics for ornithine transcarbamylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 212–22.
4. Maestri NE, Clissold D, Brusilow SW. Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: a retrospective analysis. *J Pediatr* 1999; 134: 268–72.
5. Leonard JV, Morris AA. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr* 2006; 95: 6–14.
6. Diaz J, Tornel PL, Martinez P. Reference intervals for blood ammonia in healthy subjects, determined by microdiffusion. *Clin Chem* 1995; 41: 1048.
7. Arn PH, Hauser ER, Thomas GH et al. Hyperammonemia in women with a mutation at the ornithine carbamoyltransferase locus: A cause of postpartum coma. *N Engl J Med* 1990; 322: 1652–5.
8. Smith W, Kishnani PS, Lee B et al. Urea cycle disorders: Clinical presentation outside the newborn period. *Crit Care Clin* 2005; 21: 9–17.
9. Donn SM, Swartz RD, Thoene JG. Comparison of exchange transfusion, peritoneal dialysis and hemodialysis for the treatment of hyperammonemia in an anuric newborn infant. *J Pediatr* 1979; 95: 67–70.
10. Burlina AB, Ferrari V, Dionisi-Vici C et al. Allopurinol challenge test in children. *J Inher Metab Dis* 1992; 15: 707–12.
11. Enns GM, Berry SA, Berry GT et al. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea cycle disorders. *N Engl J Med* 2007; 356: 2282–92.

Manuskriptet ble mottatt 25.5.2007 og godkjent 28.8.2007. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.