

## **Behandeling van een acute ontregeling bij lysinurische eiwitintolerantie (LPI)**

### Belangrijk

Patiënten met lysinurische eiwitintolerantie (Lysinuric protein intolerance, LPI) kunnen niet wachten op triage op de SEH maar moeten direct worden gezien en behandeld.

Laagdrempelig overleg met de

dienstdoende internist metabole ziekten wordt aanbevolen, zij zijn bereikbaar via de centrale van het ziekenhuis of via lokaal bekende dienstnummers. Indien uw ziekenhuis geen metabool internist heeft raden we aan te overleggen met een dienstdoend metabool internist van een ander ziekenhuis (zie centra).

Controleer altijd eerst of de patiënt een persoonlijk noodprotocol bij zich heeft. Indien dit niet het geval is: start direct met onderstaande maatregelen, maar controleer tevens z.s.m. of een persoonlijk noodprotocol aanwezig is bij zijn/haar hoofdbehandelaar. Een persoonlijk noodprotocol gaat ALTIJD voor onderstaand algemeen noodprotocol. Onderstaand protocol kan worden gevolgd indien geen persoonlijk protocol op korte termijn voorhanden is.

### Diagnostiek bij verdenking hyperammonemische ontregeling

- Verricht lichamelijk onderzoek (inclusief Glasgow Coma Score en cardiorespiratoire beoordeling) met speciale aandacht voor: 1) tekenen van acute ontregeling (veranderd gedrag, sufheid, misselijkheid, braken) en 2) uitlokkende factoren voor ontregeling (toegenomen katabolisme, verminderde orale intake of infectie).
- Bloedonderzoek  
SPOED: ammoniak (let op: ongestuwd afnemen, moet direct en op ijswater naar het laboratorium  
Bloedgas (kan veneus)  
Hb, leukocyten, trombocyten  
Glucose, ureum, kreatinine, electrolyten (natrium, kalium)  
ASAT, ALAT, LDH, gamma-GT, bilirubine, alkalisch fosfatase  
CRP
- Neem ook urine en bloed af (heparine buis) voor cito bepaling van plasma aminozuurspectrum en urine orootzuur. Deze bepalingen kunnen worden gedaan in de metabole laboratoria van alle academische centra. Contactgegevens van de laboratoria vindt u op de pagina diagnostiek (tabel).
- Zet laagdrempelig bloed- en urinekweken in.

Naast een acute ontregeling met hyperammonemie (waar dit protocol zich op richt) kent LPI ook een acute presentatie a.g.v. longproblemen en hematologische/immunologische complicaties (hemophagocytair lymphohistiocytosis en/of macrofaag activatie syndroom).

### Behandeling van een hyperammonemische ontregeling

1. Overweeg IC opname als de patiënt ernstig ziek is, overweeg meteen hemofiltratie als de patiënt ernstig ziek is en duidelijke tekenen van encefalopathie toont/comateus is of anuur is (zie punt 6)
2. -Start met een infuus glucose 10%, 2 liter per 24 uur  
-Stop eiwit intake  
-Geef indien orale intake mogelijk tevens orale koolhydraat intake (bijvoorbeeld 1 flesje Nutrical iedere 4 uur)  
-Geef 1 liter NaCl 0.9% (streef naar ruime diurese)  
-Start Metoclopramide bij misselijkheid of braken, start 10 mg iv en daarna zo nodig herhalen  
-Onderdruk koorts met paracetamol

- Geef Lactulose; start 3x daags 10 cc (streef naar 2-3x daags dunne defecatie, overweeg een lactulose clysm)
- 3. Bij ammoniak > 80 umol/l:
  - Start natriumbenzoaat IV 250 mg/kg/dag: begin met een bolus van 10 gram in 2 uur
  - Continueer citrulline oraal indien direct beschikbaar en orale toediening mogelijk (dit betreft een voedingssupplement, laat de patiënt dit meenemen van thuis), anders: start arginine IV 100mg/kg/dag: begin met 8 gram bolus in 2 uur
  - Geef carnitine 3 dd 1 gram (oraal of iv)
- 4. Na deze eerste stappen van behandeling:
  - Oorzaak ontregeling (infectie) opsporen en laagdrempelig behandelen
  - Controle ammoniak, natrium, kalium en glucose elke 2 uur (en vaker bij achteruitgang)
- 5. Als er na 4 uur onvoldoende respons is of sprake is van verslechtering:
  - Indien orale intake mogelijk is: geef fenylbutyraat 250 mg/kg/dag verdeeld in 4 doses als patiënt dit nog niet kreeg
  - Indien orale intake niet mogelijk: vervang de natriumbenzoaat in het infuus voor Ammonul®: een combinatie van natriumbenzoaat en natriumfenylacetaat (250 mg van elk/kg/dag), start met 10 gram bolus
  - Bij hyperglycemie: geef insuline (glucose infuus niet verlagen)
  - Wees alert op het ontstaan van complicaties (bijv. hypokaliemie, door natriumbenzoaat)
- 6. Start met hemodialyse als patiënt comateus is/wordt of ammoniak > 250 umol/l blijft na tenminste 2 uur max. medicamenteuze behandeling met ammonul volgens het bovenstaande medicamenteuze beleid (NB. deze medicatie is alleen effectief bij goede diurese, het is chelatie therapie, dus bij anurie, start meteen met hemodialyse). Indien er gestart moet worden met hemodialyse, moet er gespoeld worden met hoge flow, standaard Continu Venovenueuze Hemofiltratie (CHHV (30 ml/min)) haalt deze flow niet, met 2 apparaten kan dat wel worden gehaald. Ga tijdens dialyse door met bovengenoemde medicatie.

### Achtergrond en symptomen

LPI is een zeer zeldzame erfelijke stofwisselingsziekte, waarbij meerdere orgaansystemen zijn aangedaan. Het betreft dysfunctie van een aminozuurtransporter waardoor er verhoogde renale excretie en verminderde intestinale absorptie van aminozuren in de darm optreedt. De metabole disbalans die hier uit voortvloeit zorgt voor verstoringen van het immuunsysteem, functie van verschillende organen en het vermogen om ammoniak te metaboliseren. Als gevolg hiervan hebben patiënten (een deel van) de volgende ziektemanifestaties: interstitiele longziekte, nefropathie, immuundeficientie, hemofagocytair syndroom/macrofaag activatie syndroom en hyperammonemie. De chronische behandeling bestaat uit een eiwitbeperkt dieet, de toediening van citrulline en vaak ook natriumbenzoaat.

### Pathofysiologie van een acute ontregeling/aanval

Acute ontregelingen, waarbij het ammoniak sterk stijgt, kunnen optreden wanneer het aanbod aan ammoniak toeneemt. Uitlokkende factoren die kunnen leiden tot een acute ontregeling zijn bijvoorbeeld infecties, operatieve ingrepen, vasten, overgeven en diarree. Een verhoogd ammoniak en een verhoogd glutamine leiden tot cerebraal oedeem, gevolgd door insulten, inklemming en dood.

De hoeksteen van de behandeling bestaat uit het beperken van het stikstof aanbod door eiwitopname vanuit het maagdarmkanaal te minimaliseren en katabolisme (en dus endogene eiwitafbraak) te voorkomen. Ook moet gezorgd worden dat stikstof via andere routes dan de ureumcyclus verwijderd kan worden (met behulp van natriumbenzoaat en fenylbutyraat kan stikstof worden uitgeplast). Verder moet gezorgd worden dat de ureumcyclus zo optimaal mogelijk kan verlopen door het suppleren van essentiële aminozuren voor de ureumcyclus (citrulline of arginine).