**TĂNG AMONIAC MÁU**

1. **Định nghĩa:**

Trị số NH3 bình thường và bệnh lý như sau:

Tuổi sơ sinh: Khỏe mạnh < 110 µmol/l

Ốm cao đến 180 µmol/l

Nghi ngờ rối loạn chuyển hóa bẩm sinh > 200 µmol/l

Sau giai đoạn sơ sinh: 50-80 µmol/l

Nghi ngờ bệnh chuyển hóa > 100 µmol/l

Chú ý nồng độ NH3 µmol/l = µg/dl x 0,59

Cách thu thập mẫu bệnh phẩm máu cho xét nghiệm NH3: Máu tĩnh mạch hoặc động mạch, chảy tự do, không nặn, được lưu trữ trong hộp đá và phân tích ngay lập tức.

Nồng độ NH3 trong các mô cao gấp 10 lần trong máu. Tăng giả ammoniac thường gặp.

Điều thiết yếu là phải định lượng ammoniac sớm ở tất cả các trẻ ốm có nghi ngờ rối loạn chuyển hóa bẩm sinh, nếu không trẻ sẽ bị bỏ sót chẩn đoán và trẻ sẽ không được điều trị một cách có hiệu quả. Nếu không có khar năng thu thập mẫu bệnh phẩm đật chất lượng thì cũng vẫn định lượng ammoniac máu và xét nghiệm lại với mẫu bệnh phẩm chất lượng tốt hơn nếu kết quả có tăng ammoniac máu.

1. **Nguyên nhân:**
2. Các rối loạn chu trình urea: là nguyên nhân phổ biến nhất của tăng ammoniac máu nặng, biểu hiện bằng bệnh não tiến triển hoặc bệnh não tái phát mạn tính. Khởi đầu, triệu chứng có thể kết hợp với kiềm hô hấp (hậu quả tác động lên trung tâm của tăng ammoniac máu) nhưng có thể xuất hiện kiềm chuyển hóa hoặc toan chuyển hóa. Khoảng thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng ban đầu đến khi não bị phá hủy không hồi phục được là ngắn do đó điều trị sớm và hiệu quả là cực kỳ quan trọng.
3. Các bệnh axit hữu cơ máu và các khiếm khuyết quá trình oxy hóa axit béo chuỗi dài (ví dụ: propionic máu). Khoảng 30% các trường hợp tăng ammoniac máu nặng ở trẻ sơ sinh: tắc nghẽn tổng hợp urea do thiếu hụt acetyl-CoA (cần thiết để tổng hợp N-acetylglutamate) và ức chế NAGS bởi các axit hữu cơ. Thường kết hợp với toan chuyển hóa (lactic) ở giai đoạn sớm (chú ý: đôi khi kiềm hóa là do nôn hoặc do tăng ammoniac máu). Mức độ tăng ammoniac không cho phép chẩn đoán phân biệt giữa thiếu hụt chu trình urea và bệnh lý axit hữu cơ máu. Nhìn chung glutamine không tăng trong các bệnh axit hữu cơ máu hoặc các rối loạn oxy hóa axit béo.
4. Hội chứng tăng ammoniac máu – cường insulin (hyperinsulinism-hyperammonaemia: HIHA; thiếu hụt glutamate dehydrogenase): giá trị NH3 hiếm khi trên 200 µmol/l
5. Suy gan nặng (chú ý: tăng transaminase hoặc giảm PTT có thể gặp trong thiếu hụt chu trình urea).
6. Tăng ammoniac máu thoáng qua do mở các ống tĩnh mạch, đặc biệt ở sơ sinh có hội chứng hô hấp nguy kịch – tỷ số Gln/NH3 < 1,6 µmol/ µmol
7. Hoạt động cơ tăng lên trong khi hô hấp hỗ trợ, hội chứng hô hấp nguy kịch hoặc sau co giật toàn thân một khoảng thời gian ngắn – NH3 hiếm khi vượt quá 180 µmol/l
8. **Các thăm dò cấp cứu và chẩn đoán phân biệt:**

Phải nghi ngờ rối loạn chuyển hóa ở tất cả các trẻ sơ sinh đủ tháng có NH3 > 200 µmol/l. Bởi vì có sự khác nhau về mặt điều trị cho các nguyên nhân khác nhau gây tăng ammoniac máu cho nên điều quan trọng là tiến tới chẩn đoán chính xác càng sớm càng tốt. Kết quả của các xét nghiệm phải có trong vòng ít giờ, nếu cần ngay cả trong đêm. Liên lạc với chuyên gia chuyên khoa chuyển hóa qua điện thoại, gửi bệnh phẩm nhanh bằng bưu điện (thậm chí taxi).

Các xét nghiệm bao gồm:

* Các xét nghiệm cơ bản
* Phân tích axit amin máu, niệu
* Phân tích các axit hữu cơ và axit orotic niệu
* Phân tích acylcarnitine từ giọt máu thấm khô

Các chẩn đoán phân biệt

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Citrulline huyết thanh | Các triệu chứng khác | Chẩn đoán |
| Thấp  (thường khi) | ↑↑ axit orotic | Thiếu hụt Ornithine transcarbamylase |
| Acylcarnitine và axit hữu cơ đặc hiệu | Axit hữu cơ máu, ví dụ. bệnh axit Propionic hoặc methylmalonic máu |
| ↓-n axit orotic | Thiếu Carbamylphosphate synthase  Thiếu N-acetylglutamate synthase  Thiếu Ornithine aminotransferase  (sơ sinh) |
| >30 µM | ↑ axit orotic | Không dung nạp lysinuric protein |
| >30 µM | ↓-n axit orotic,  ↑ lactate | Thiếu pyruvate carboxylase (sơ sinh) |
| 100-300 µM | ↑ Arginosuccinate | Bệnh axit arginosuccinic máu |
| >1000 µM | ↑ axit orotic | Citrullinaemia |

1. **Điều trị cấp cứu**

Chuẩn bị tất cả các hướng điều trị càng sớm càng tốt khi tăng ammoniac máu được khẳng định. Thải độc ngoài cơ thể phải được bắt đầu ngay lập tức khi NH3 >500 µM. Ngay cả khi áp dụng các biện pháp bảo tồn thì cũng đòi hỏi phải giám sát NH3 và các axit amin máu, bệnh nhân nên được vận chuyển đến trung tâm nhi khoa có chuyên khoa về rối loạn chuyển hóa. Thiết lập vent rung tâm và catheter động mạch.

1. Nguyên tắc:

* Ngừng cung cấp protein, giảm dị hóa
* Thải ammoniac (thuốc, lọc máu)
* Bổ xung các sản phẩm trung gian của chu trình urea như arginine hoặc citrulline; hỗ trợ chuyển hóa ty thể với carnitine trong các bệnh lý axit hữu cơ máu
* Làm tăng thải ammoniac qua nước tiểu bằng cung cấp dịch toàn thân, cân nhắc lợi tiểu mạnh

1. Thiết lập đường truyền tĩnh mạch đầu tiên:

Glucose 10 mg/kg/phút (dịch 10%: 12 ml/kg/giờ) kết hợp bổ xung điện giải thích hợp.

1. Trong vòng 2 giờ

* L-arginine hydrochloride 360 mg/kg (=2 mmol/kg = 2 ml/kg của dung dịch 1 M)
* Na-benzoate 250 mg/kg
* Na-phenylacetate 250 mg/kg TM (hoặc Na-phenylbutyrate 250 mg/kg uống)
* L-carnitine 100 mg/kg (liều thấp hơn nếu nghi ngờ rối loạn oxy hóa axit béo).
* Cân nhắc Ondansetron (Zofran®) 0,15 mg/kg tiêm trực tiếp TM ở trẻ không có hôn mê (truyền có thể gây nôn và buồn nôn)

L-arginine HCl, Na-benzoate (và carnitine) nên được pha loãng trong dung dịch glucose 5% 35 ml/kg và được truyền định giờ đều đặn bằng các chạc truyền khác nhau.

Kiểm tra glucose, thêm insulin nếu cần thiết; kiểm tra ammoniac sau 2 giờ.

***Chú ý:*** Na-benzoate và phenylacetate (tiền chất Na-phenylbutyrate chỉ có dạng uống) sẽ có tác dụng thay đổi con đường chuyển hóa để bào tiết nitrogen nhờ sự lien kết với glycine và glutamine tương ứng. Có một số tranh cãi liệu các hoạt chất này nên được sử dụng để giải độc ammoniac trước khi được chẩn đoán vì có nguy cơ về mặt lý thuyết về sự kiệt quệ CoA trong ty thể trong các trường hợp bệnh lý axit hữu cơ máu. Tuy nhiên, ở nhiều trung tâm chuyển hóa, những thuốc này được sử dụng đều đặn để giải độc ammoniac trong các bệnh axit hữu cơ máu (đặc biệt bệnh axit propionic máu) mà không xuất hiện các tác dụng phụ. Na-bezoate và phenylbutyrate/-acetate là các chất độc khi đạt nồng độ cao trong huyết tương (trên 2 mmol/l và 4 mmol/l tương ứng). Đo nồng độ Na-benzoate được khuyến cáo ở giai đoạn sơ sinh, đặc biệt ở trẻ vàng da, nhưng đo nồng độ này ít có khả năng thực hiện được ở hầu hết các trung tâm. Nguy cơ ngộ độc thấp với liều duy trì 250 mg/kg/ngày nhưng có thể xảy ra ở liều cao hơn. Kiểm tra khả năng tăng Na và hạ K đặc biệt trong quá trình điều trị bằng cả Na-benzoate và Na-phenylbutyrate (250 mg/kg Na-benzoate hoặc Na-phenylbutyrate bao gồm 1,74 mmol hoặc 1,35 mmol sodium tương ứng).

1. Giải độc ngoài cơ thể:

Bắt đầu ngay lập tức nếu NH3­ >500 µmol/l (>850 mg/dl). Sử dụng siêu lọc nếu có thể. Thẩm phân phúc mạc sẽ không có hiệu quả. Thay máu sẽ tăng protein và ammoniac và không nên thực hiện.

Cân nhắc carbamyl glutamate 100-200 mg/kg như liều khởi đầu sau đó 100-200 mg/kg/ngày chia 3-4 lần (thời gian bán hủy = 5-6 giờ) ở các bệnh nhân có kết quả xét nghiệm sinh hóa nghi ngờ thiếu CPS I hoặc NAGS (tăng ammoniac cấp tính, axit orotic bình thường, không có các chất chuyển hóa đặc hiệu khác) hoặc in mỗi bệnh nhân khi kết quả xét nghiệm hóa sinh đặc biệt không thực hiện được trong vòng vài giờ.

1. **Điều trị duy trì tăng ammoniac máu:**

Truyền duy trì (kéo dài trên 24 giờ)

* Arginine hydrochloride (180-360 mg/kg) (điều chỉnh dựa trên nồng độ Arg máu, mục tiêu là duy trì 80-150 µmol/l; ngừng truyền khi tăng arginine máu hoặc không dung nạp protein lysine niệu.
* Na-benzoate 250 mg/kg (tới 500 mg/kg khi có khẳng định thiếu hụt chu trình urea, cần theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương); Na-phenylacetate/Na-phenylbutyrate 250 mg/kg khi dạng có dạng TM; nếu không thì Na-phenylbutyrate dạng uống 250-500 mg/kg/ngày chia 3 lần.
* Carnitine 100 mg/k/ngày (không cần nếu thiếu hụt chu trình urea được khẳng định)
* Glucose 10-20 (-30) g/kg, thêm insulin 0,1-1 UI/kg/giờ nếu đường máu > 150 mg/dl hoặc xuất hiện đường niệu
* Intralipid 0,5-1 g/kg sau khi loại trừ rối loạn oxy hóa axit béo chuỗi dài (tới 3g/kg – giám sát triglyceride)
* Bổ xung nước và điện giải thích hợp
* Nếu cần thiết: liệu pháp chống nôn với Ondansetron (Zofran® 0,15-0,5 mg/kg)

Điều trị sau khi có chẩn đoán xác định: điều trị thích hợp sau khi có chẩn đoán xác định thiếu hụt chu trình urea hay bệnh lý axit hữu cơ máu.

Tiên lượng ở trẻ đủ tháng về các biến chứng thần kinh và phát triển tinh thần sẽ tốt nếu thời gian hôn mê dưới 36 giờ trước khi bắt đầu liệu pháp đặc hiệu hoặc nồng độ NH3 (µmol/l) nhân với thời gian hôn mê còn nhỏ hơn <2400 µmol/l.

**Tài liệu tham khảo:**

1. Zschocke J, Hoffmann GF. Diagnosis and management of metabolic disorders; Special emergency medication. In: *Vademecum metabolicum: Diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism.* Milupa Metabolic Germany, 2011: 7-9.
2. William L. Nyhan. Metabolic emergency. In: Hoffmann GH, Zschocke J, Nyhan WL. (eds) *Inherited metabolic diseases: A clinical approach.* Springer London New York, 2010: 25-34