

Il nefrologo nel trattamento dell'iperammoniemia da disordini del ciclo dell'urea

Antonio Pisani¹, Cristina Marchetiello¹, Maria Amicone¹, Eleonora Riccio²

¹ Cattedra di Nefrologia, Università Federico II di Napoli, Napoli

² Cattedra di Nefrologia, Seconda Università di Napoli, Napoli

Hyperammonemia in urea cycle disorders: role of the nephrologist

Severe hyperammonemia denotes a clinical condition associated with high blood ammonia levels and uncertain prognosis. The presentation can vary with the age of the patient and the magnitude of the increase in blood ammonia levels. Persistent hyperammonemia, if not treated rapidly, may cause irreversible neuronal damage. The aim of therapy should be to normalize blood ammonia levels. Recent experience has provided treatment guidelines that include minimizing endogenous ammonia production and protein catabolism, restricting nitrogen intake, administering substrates of the urea cycle, administering compounds that facilitate the removal of ammonia through alternative pathways, and, in severe cases, dialysis therapy. Hemodialysis is the most effective treatment for rapidly reducing blood ammonia levels. Continuous hemofiltration and peritoneal dialysis are also effective modalities to reduce blood ammonia levels. An improved understanding of the metabolism of ammonia and clinical consequences of hyperammonemia will assist the nephrologist in providing optimal care for this high-risk patient population.

Keywords: Dialysis, Hyperammonemia, Urea cycle defects



Antonio Pisani

Introduzione

La severa iperammoniemia è una condizione clinica caratterizzata da elevati livelli ematici di ammonio, frequente coinvolgimento del sistema nervoso centrale e prognosi incerta. Il quadro di gravità della presentazione varia notevolmente con l'età del paziente, il livello di aumento dell'ammoniemia e la tempestività dell'intervento terapeutico. Scopo primo della terapia è quello di normalizzare i livelli di ammoniemia. Recenti esperienze hanno prodotto Linee Guida di trattamento che includono procedimenti volti a minimizzare la produzione endogena di ammonio e il catabolismo proteico e la somministrazione di sostanze in grado di

facilitare la rimozione dell'ammonio attraverso vie alternative e, in casi severi, l'utilizzo della dialisi o di tecniche alternative. Il miglioramento della comprensione del metabolismo dell'ammonio e delle conseguenze cliniche dell'iperammoniemia rappresenta il punto di partenza per il nefrologo per poter assicurare un importante supporto nell'assistenza e nella cura per questa popolazione di pazienti ad alto rischio.

Ciclo dell'urea

Fisiologicamente, il catabolismo degli aminoacidi conduce alla formazione di ammonio libero, prodotto altamente tossico per il sistema nervoso centrale, alla quale seguono il processo di detossificazione a urea e il conseguente mantenimento dell'ammonio nei *range* di normalità (<50 $\mu\text{mol/L}$).

L'insieme di tali processi avviene a livello epatico attraverso un ciclo di reazioni note come ciclo di Krebs-Henseleit o "ciclo dell'urea" (1) (Fig. 1).

Nel ciclo dell'urea, una serie di reazioni a catena che avvengono nei compartimenti intracellulari di mitocondrio e citosol consente il catabolismo di due atomi di azoto e la produzione di una molecola di urea ad ogni ciclo (2).

La necessità funzionale del ciclo dell'urea aumenta in situazioni di catabolismo proteico, che può essere dovuto a fattori esogeni (pasto ricco in proteine) oppure endogeni (catabolismo muscolare da *stress*, digiuno, ecc.).

Accepted: August 9, 2016

Published online: November 28, 2016

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Antonio Pisani

Cattedra di Nefrologia, Università Federico II di Napoli

Via Pansini 5

80131 Napoli

antonio.pisani13@gmail.com

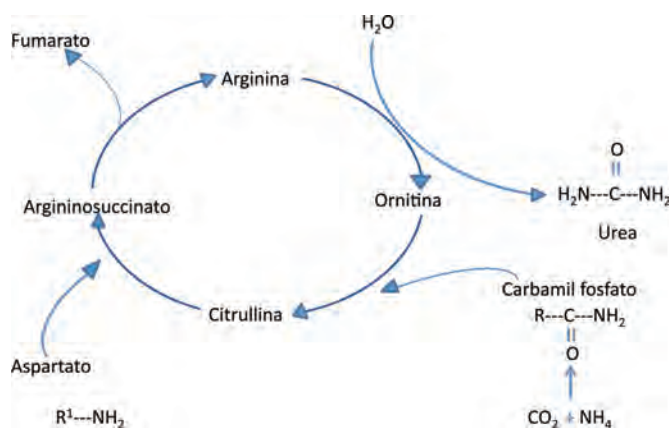


Fig. 1 - Il ciclo dell'urea.

Sei differenti enzimi sono coinvolti nei vari passaggi che portano alla sintesi dell'urea.

Un alterato funzionamento di tale processo, che può essere primario, da *deficit* degli enzimi del ciclo, o secondario, da inibizione enzimatica o da carenza di substrato, determina una ridotta produzione di urea con accumulo dei prodotti a monte del difetto, in particolare iperammoniemia, e carenza di quelli a valle.

L'ammonio risulta estremamente tossico per il sistema nervoso centrale attraverso vari meccanismi, tra cui induzione di edema cerebrale glutammino-mediato, alterazione dei neurotrasmettitori e deficit energetico.

I difetti primari del processo di detossificazione dell'ammonio sono a carico di ciascuno dei sei enzimi del ciclo dell'urea e di due molecole di trasporto: carbamilofosfato sintetasi (CPS), ornitina transcarbamilasi (OTC), arginino succinato sintetasi (ASS), arginino succinato liasi (ASL), arginasi (AS) e N₂acetilglutammato sintetasi (NAGS). Vanno, poi, considerate la sindrome HHH (iperornitinemia, iperammoniemia e omocitrullinemia) e l'intolleranza proteica con lisinuria, dovute a difetti di trasporto di aminoacidi che partecipano al ciclo dell'urea e che hanno sintomi simili pur non essendo definibili come difetti del ciclo dell'urea. Tutti questi difetti sono caratterizzati da episodi di iperammoniemia, che può presentarsi clinicamente in modo differente a seconda dell'età di esordio e dell'entità dell'incremento dell'ammonio.

I geni responsabili di tutti questi difetti sono noti e, a differenza del *deficit* di OTC, che riconosce un'ereditarietà di tipo *X-linked*, gli altri hanno tutti un'ereditarietà di tipo autosomico recessivo.

L'incidenza dei diversi difetti enzimatici nel loro complesso è stimata pari a circa 1:25000 nati, mentre ciascuno dei singoli *deficit* può essere definito tra raro e rarissimo.

La severità dell'iperammoniemia dipende dall'enzima coinvolto, dalla sua attività residua, dal tasso di catabolismo proteico endogeno e dall'età di presentazione.

Manifestazioni cliniche e complicanze mediche

Si distinguono le forme neonatali, quelle infantili e quelle della pubertà e dell'età adulta (1-4).

Forme neonatali: l'esordio è generalmente acuto, tra le 24 e le 48 ore di vita in bambini nati da madri con storia gravidica e parto normali. Il quadro clinico è progressivo, con rifiuto del cibo, vomito, disidratazione, letargia e ipotonia, ed è sempre più dominato da *distress* neurologico ingravescente con coma e morte in pochi giorni. Il 50% dei pazienti ha alcalosi respiratoria e questo può aiutare nella diagnosi differenziale del quadro clinico della sepsi, dove, in genere, si ha un'acidosi respiratoria. Questi pazienti, se trattati adeguatamente, possono sopravvivere, con un rischio di *deficit* neurologici e *handicap* di vario grado in relazione con la gravità dell'iperammoniemia e con la tempestività di trattamento. È stato, tuttavia, dimostrato che i pazienti con *deficit* di CPS, OTC e citrullinemia (ASS), se trattati in modo corretto, possono avere un quoziente intellettivo assolutamente normale a distanza. Al contrario, i soggetti affetti da aciduria arginino-succinica (ASL) presentano un elevato rischio di ritardo mentale nonostante le cure. Inoltre, i pazienti con aciduria arginino-succinica presentano spesso epilessia. Nella sindrome HHH, a esordio neonatale, il quadro clinico è caratterizzato da coma iperammoniemico, ipotonia e convulsioni. Non curata, la malattia può evolvere verso il ritardo mentale e la paraplegia spastica per l'interessamento della sostanza bianca. Il *deficit* di arginasi e l'IPL non si presentano mai con l'iperammoniemia in età neonatale.

Forme infantili: i sintomi sono generalmente meno acuti e più variabili rispetto a quelli che si manifestano nelle forme neonatali. Il quadro clinico è comunemente caratterizzato da anoressia, rifiuto di cibi proteici, vomito ricorrente, sonnolenza, scarso accrescimento, epatomegalia ed epatopatia, disturbi comportamentali e frequente ritardo psicomotorio di grado variabile. Spesso, il quadro clinico iniziale viene confuso con patologie gastrointestinali, come intolleranza al latte vaccino, reflusso gastroesofageo, allergie ed epatite. Questi pazienti possono scompensarsi acutamente durante qualsiasi stato catabolico, sviluppando un'encefalopatia acuta iperammoniemica oppure crisi acute periodiche con cambiamenti di umore, irritabilità e obnubilamento. L'IPL si presenta più spesso nel bambino con sintomi simili ma anche con splenomegalia, eritrofagocitosi, insufficienza renale e osteoporosi. Il *deficit* di arginasi si presenta spesso nel bambino con un quadro neurologico dominato da paraparesi spastica per coinvolgimento delle vie piramidali, epilessia, distonie e ritardo mentale.

Forme della pubertà e dell'età adulta: molto spesso sono presenti autolimitazioni dell'introito proteico nell'alimentazione fin dalla giovane età e sintomi di tipo gastroenterico, come vomito ciclico e anoressia. Frequenti sono le crisi di cefalea, accompagnate da vomito ripetuto e, spesso, interpretate erroneamente come emicrania con aurea, spesso associate a

disturbi comportamentali come irritabilità, aggressività, cambiamenti dell'umore improvvisi e inspiegabili, quadri di psicosi acuta e forme depressive. La maggior parte dei pazienti non ha un ritardo cognitivo, anche se è possibile diagnosticare un *deficit* del ciclo dell'urea in individui con un ritardo mentale apparentemente isolato o associato a epilessia. Anche i pazienti con queste forme lievi possono avere episodi di scompenso acuto gravi in seguito a *stress* metabolico per interventi chirurgici, traumi, incidenti, parto, malattie defedanti e terapie cortisoniche prolungate. Lo scompenso acuto con iperammoniemia può manifestarsi con deterioramento neurologico fino al coma o, anche, con epilessia a esordio acuto ed episodi *stroke-like* con emiparesi. L'evoluzione è drammaticamente variabile in relazione alla tempestività delle cure.

Nonostante i sintomi siano piuttosto simili nei differenti gruppi di età, la diagnosi differenziale dell'iperammoniemia differisce notevolmente nell'ambito di ciascuno di questi gruppi. La possibilità di un disordine metabolico ereditario come causa dell'iperammoniemia deve essere sempre presa in considerazione ad ogni età (3).

Percorso diagnostico

Gli esami ematochimici di routine possono evidenziare modesti segni di epatopatia in presenza o meno di epatomegalia all'esame obiettivo dell'addome. L'aumento dei valori di ammoniemia è sempre costantemente presente nelle forme neonatali con valori anche oltre i 3000 $\mu\text{mol/L}$, mentre può essere riscontrabile solo saltuariamente durante le crisi, nelle forme tardive. Durante gli scompensi metabolici è fortemente indicativa la presenza di iperammoniemia associata a scarso coinvolgimento epatico. In caso di sospetto diagnostico, gli esami di secondo livello sono l'aminoacidogramma plasmatico e il dosaggio degli aminoacidi urinari e dell'omocitrullinemia plasmatica e urinaria. Questi permettono di effettuare le diagnosi di:

- OTC, in presenza di concentrazioni elevate di acido orotico e basse di citrullinemia;
- ASS, in presenza di citrullinemia elevata e bassa arginina
- ASL, in presenza di livelli plasmatici e urinari elevati di acido arginino succinico;
- AS, in presenza di una concentrazione plasmatica di arginina elevata;
- sindrome HHH, in presenza di elevati livelli di ornitinemia e omocitrullinemia omocitrullinuria associati o meno a orotico aciduria;
- IPL, in presenza di elevata orotico aciduria e aumentata escrezione urinaria e ridotta concentrazione plasmatica di lisina, ornitina e arginina.

Esistono casi lievi in cui gli esami di primo e secondo livello sono normali al di fuori delle crisi; in questi casi, può essere necessario effettuare un *test* di provocazione in centri specia-

listici e in un ambiente protetto.

Per la conferma diagnostica, oggi la diagnosi enzimatica è stata soppiantata dalla possibilità di effettuare l'analisi molecolare per ognuno dei difetti. Tale diagnosi permette anche un corretto *counselling* e l'eventuale esecuzione di una diagnosi prenatale.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale deve essere posta nell'ambito dei diversi difetti enzimatici del ciclo dell'urea in ogni epoca di vita (Fig. 2).

Nel periodo neonatale, le diagnosi differenziali principali sono quella con l'iperammoniemia transitoria del neonato, le patologie che portano all'inibizione secondaria del ciclo dell'urea, come, per esempio, le organicoacidurie, i difetti della beta ossidazione degli acidi grassi e la terapia con valproato (Tab. I). In età tardo infantile e adulta la diagnosi differenziale riguarda patologie gastroenteriche (reflusso gastro-esofageo, allergie, vomito ciclico) e di tipo neurologico (emicrania con aurea, disturbi psichiatrici, epilessia ed episodi di infarto cerebrale di altra natura) (Tab. II). La citrullinemia di tipo I entra anche nella diagnosi differenziale con il deficit di citrina (o citrullinemia di tipo II). Il deficit di OTC va in diagnosi differenziale con la sindrome HHH e con l'IPL per la presenza di orotico aciduria.

Tutti gli errori congeniti dell'ureagenesi possono essere diagnosticati prima della nascita nei feti a rischio perché presentano un membro della famiglia affetto. Per la diagnosi prenatale di tutti i difetti del ciclo dell'urea ci si avvale della diagnosi molecolare sui villi coriali. Il dosaggio enzimatico o biochimico è di seconda scelta qualora la molecolare non fosse disponibile o informativa. Nel caso di CPS e OTC, il dosaggio enzimatico prenatale è molto invasivo, perché deve essere fatto su biopsia epatica fetale, e, attualmente, non è considerato eticamente accettabile.

I difetti del ciclo dell'urea non hanno complicanze mediche particolari e specifiche nell'età giovane-adulta. La vera complicanza medica è sempre lo scompenso metabolico.

Trattamento

Dopo che la diagnosi di iperammoniemia è stata eseguita, il trattamento dell'iperammoniemia deve essere instaurato immediatamente, ancora prima di ottenere la diagnosi definitiva della causa specifica del difetto (Tab. III).

La scelta riguardo alla terapia da instaurare deve essere basata sui livelli di ammoniemia, età del paziente, altri test di laboratorio e decorso clinico del paziente. In un neonato con livelli di ammonio tre quattro volte superiori rispetto ai limiti della normalità e sintomi clinici, dovrebbe essere prudente iniziare la terapia nel sospetto di un difetto del ciclo dell'urea. In un paziente giovane adulto, con la contemporanea presen-

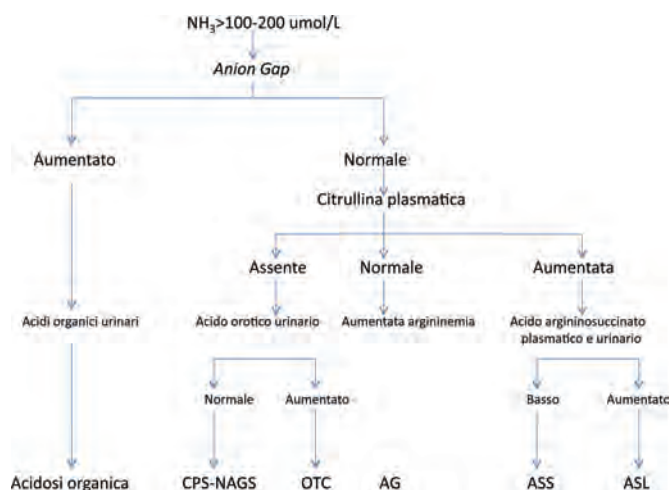


Fig. 2 - Algoritmo per la diagnosi differenziale dell'iperammoniemia.

TABELLA I - Diagnosi differenziale dell'iperammoniemia nel neonato

Errori congeniti del metabolismo
Difetti del ciclo dell'urea
Difetti del trasporto aminoacidico
Acidosi
Disordini dell'ossidazione degli acidi grassi
Iperammoniemia transitoria del neonato
Infezioni
Insufficienza epatica
Infezioni urinarie

za di iperammoniemia e di deterioramento neurologico e in assenza di un'evidente patologia epatica, si deve sempre propendere per l'instaurazione di un protocollo terapeutico dei difetti del ciclo dell'urea.

Scopo del trattamento è quello di riportare e mantenere i livelli ematici di ammonio nei limiti della norma (2). I principi del trattamento si basano sulla minimizzazione della produzione endogena di ammonio e sulla somministrazione di un'adeguata quantità di calorie non proteiche che permettano di arrestare il catabolismo proteico. L'apporto di proteine e aminoacidi deve essere sospeso fino alla normalizzazione dei livelli di ammoniemia. Alla dieta ipoproteica sono, inoltre, associati arginina (in tutti i difetti a eccezione dell'argininemia) e citrullina (nel deficit di NAGS, CPS, OTC e nella sindrome HHH) e farmaci che favoriscono l'eliminazione dell'azoto attraverso le vie alternative al ciclo dell'urea (Fig. 3), quali il sodio benzoato e il sodio fenilbutirrato, l'associazione disponibile endovenosa di sodio fenilacetato e sodio benzoato e il

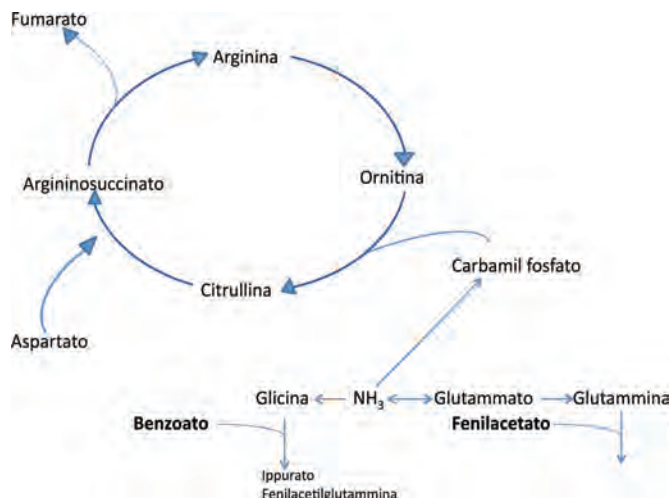


Fig. 3 - Vie alternative di eliminazione dell'urea.

TABELLA II - Diagnosi differenziale dell'iperammoniemia nell'adolescente e nell'adulto

Sindrome di Reye
Insufficienza epatica
Epatiti
Malattia di Wilson
Deficit di α 1-Antitripsina
Cirrosi alcolica
Chemioterapia
Difetti del ciclo dell'urea a insorgenza tardiva
Infezioni

cabamilglutammato (Tab. III).

L'utilizzo di tali dispositivi ha enormemente migliorato l'outcome dei pazienti con difetti del ciclo dell'urea.

La loro abilità di permettere l'escrezione di nitrogeni oltre che di urea determina una riduzione del carico sul ciclo dell'urea. L'utilizzo di tali manovre si dimostra, in genere, in grado di normalizzare i livelli di ammoniemia nei pazienti con forme moderate; tuttavia, nelle forme severe, la restrizione dei precursori e l'attivazione di vie alternative può non essere sufficiente.

Dopo aver impostato la suddetta terapia, se l'ammoniemia non decresce prontamente al di sotto dei 400 $\mu\text{mol/L}$, può rendersi necessario l'intervento del nefrologo con l'attuazione di un trattamento dialitico.

A partire dagli anni '70, la dialisi è stata utilizzata e si è dimostrata un'efficace terapia nel correggere rapidamente l'iperammoniemia (5, 6).

L'ammonio è una molecola a basso peso molecolare più piccola dell'urea e, pertanto, la sua clearance ad opera della

TABELLA III - Farmaci per il trattamento dell'iperazotemia

<p>1. L-Arginina: attiva la N acetil glutammato sintetasi (NAGS) Dosaggi: iperammoniemia a eziologia sconosciuta e altro: 500-700 mg/kg/die Deficit di OCT e CPS: 150-200 mg/kg/die Somministrazione per via orale: - L-arginina polvere cristallizzata - Bioarginina fiale (1.66 g di arginina/fiale) Somministrazione per via endovenosa - Bioarginina fiale (20 g di arginina cloridrato/500 mL soluzione al 4%)</p>
<p>2. Sodio benzoato: uso compassionevole. Può essere epatotossico e nefrotossico. Non somministrare nei disturbi della beta-ossidazione degli acidi grassi Dosaggi per via orale: 250-500 mg/kg/die Somministrazione per via orale: in polvere per via orale - Polvere cristallina di sodio benzoato dei laboratori SIGMA</p>
<p>3. Fenilbutirrato: il fenilbutirrato è ossidato nel fegato per formare il fenilacetato Dosaggi <20 kg: 250-500 mg/kg/die nell'iperammoniemia grave somministrare 500 mg/kg/die >20 kg: 13 g/m/die Dosaggio massimo 20 g/die per qualsiasi peso o età Somministrazione per via orale: polvere AMMONAPS (SWEDISH ORPHAN)</p>
<p>4. N-carbamil glutammato (NCG): il NCG attiva la CPS Indicato nell'iperammoniemia in attesa di diagnosi Non rispondono alcuni difetti di CPS, OTC, ASS, ASL Dosaggi: 1ª dose 100 mg/kg, proseguire con 100-200 mg/kg/die suddivisi in 4 dosi Somministrazione per via orale: compresse dispersibili da 200 mg CARBAGLU (ORFAN EUROPE)</p>
<p>5. Fenilacetato: trasforma la glutamina in fenilacetilglutammina. La forma commerciale è Fenilacetato + Benzoato (AMMONUL) Somministrazione per via endovenosa: Ammonul fiale da 50 mL Dosaggi 1ª dose di carico <20 kg 2.5 mL Ammonul/kg + 25 mL di glucosata 10% in 120 min >20 kg 55 mL/m² Ammonul + 25 mL di glucosata 10% in 120 min Proseguire <20 kg 2.5 mL Ammonul/kg + 25 mL/kg di glucosata 10% in 120 min >20 kg 55 mL/m² Ammonul + 550 mL di glucosata 10% in 120 min</p>

membrana dialitica è uguale o maggiore di quella ottenibile per l'urea. Tuttavia, è importante sottolineare che, come per l'urea, i livelli ematici di ammonio dei pazienti sottoposti a dialisi sono la risultante di una serie di variabili che includono la velocità di generazione, il volume di distribuzione e la velocità di rimozione ottenibile con la dialisi (7).

Un singolo studio *in vitro* ha evidenziato che l'HD è una efficace modalità di riduzione dei livelli ematici di ammonio (8).

Esperienze in pazienti con iperammoniemia, tuttavia, hanno dimostrato come diverse modalità di dialisi siano in grado di rimuovere acutamente l'ammonio dal sangue.

Queste modalità includono dialisi peritoneale (5, 9), HD (5, 10), CVVH (11, 12), CVVHD (13, 14) ed emodiafiltrazione arterovenosa continua (CAVHD) (15). Nella valutazione comparativa di queste differenti modalità, l'HD si è dimostrata essere fortemente più efficace, essendo in grado di ridurre i livelli di ammonio del 50% e in una misura 10 volte superiore rispetto alla PD (5, 6).

Non esistono, a oggi, Linee Guida specifiche sull'inizio del trattamento dialitico in un paziente con iperammoniemia, tuttavia il rapido trasferimento di un paziente con segni di encefalopatia ed evidenza di iperammoniemia in un ambiente dialitico è critico per minimizzare i tempi di esposizione del sistema nervoso centrale ad alti livelli di ammonio in grado di determinare un danno irreversibile.

Nei bambini e negli adulti nei quali l'HD può presentare difficoltà tecniche o cliniche CVVH, CVVHD e CAVHD si sono dimostrate efficaci nel ridurre i livelli di ematici di ammonio in modo soddisfacente (11-15).

Una volta normalizzati i livelli di ammonio, il trattamento dialitico può essere sospeso e può essere introdotta una terapia di mantenimento che prevede la reintroduzione di un apporto proteico controllato che deve essere regolato su base individuale e l'utilizzo di arginina e citrullina a seconda del difetto enzimatico specifico. Può anche essere somministrata una supplementazione di aminoacidi essenziali al fine di evitare carenze e di ridurre contemporaneamente il carico di azoto che si avrebbe con la somministrazione di proteine naturali che contengono anche gli aminoacidi non essenziali. La dieta e la terapia successive devono sempre essere modulate sulla base delle condizioni cliniche del paziente. Dal momento che la sequenza di reazioni enzimatiche del ciclo dell'urea è quasi confinata a livello epatico, altre terapie sono potenzialmente in grado di intervenire nel trattamento dei disordini ad esso associati. In questi pazienti, il trapianto epatico è in grado di correggere i diversi e specifici errori metabolici fornendo un organo con un normale funzionamento del ciclo dell'urea (16, 17). Concettualmente, la terapia genica sarà, in futuro, capace di determinare la correzione del difetto enzimatico. Entrambi questi provvedimenti, se instaurati precocemente, sono una promessa per rendere meno severo lo sviluppo della classica disabilità di quei pazienti che sopravvivono al periodo neonatale, ma, allo stesso tempo, rendono ancora più necessaria l'applicazione dei principi del trattamento acuto al fine della massima preservazione delle funzioni neurologiche di questi pazienti, dove il nefrologo e le sue tecniche hanno un ruolo centrale.

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.
 Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.

Bibliografia

1. Leonard JV. Urea cycle disorders, in Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G (eds): *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. Berlin, Germany, Springer-Verlag. 1995:167-76.
2. Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: Diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr*. 1996;43:127-70.
3. Butterworth RF. Effects of hyperammonaemia on brain function. *J Inherit Metab Dis*. 1998;21(Suppl. 1):\$6-20.
4. Miga DE, Roth KS. Hyperammonemia: The silent killer. *South Med J*. 1993;86:742-7.
5. 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.
6. Wiegand C, Thompson T, Bock GH, Mathis RK, Kjellstrand CM, Mauer SM. The management of lifethreatening hyperammonemia: A comparison of several therapeutic modalities. *J Pediatr*. 1980;96:142-4.
7. Vats A, Kashtan CE, Tuchman M, Mauer M. Hemodialysis catheter placement and recirculation in treatment of hyperammonemia. *Pediatr Nephrol*. 1998;12:592-5.
8. Cordoba J, Blei AT, Mujais S. Determinants of ammonia clearance by hemodialysis. *Artif Organs*. 1996;20:800-3.
9. Gortner L, Leupold D, Pohlandt F, Bartmann P. Peritoneal dialysis in the treatment of metabolic crises caused by inherited disorders of organic and amino acid metabolism. *Acta Paediatr Scand*. 1989;78:706-11.
10. Rutledge SL, Havens PL, Haymond MW, McLeanRH, Kan JS, Brusilow SW. Neonatal hemodialysis: Effectiveness for the encephalopathy of inborn errors of metabolism. *J Pediatr*. 1990;116:125-8.
11. Thompson GN, Butt WW, Shann FA, et al. Continuous venovenous hemofiltration in the management of acute decompensation in inborn errors of metabolism. *J Pediatr*. 1991;118:879-84.
12. Falk MC, Knight JF, Roy LP, et al. Continuous venovenous haemofiltration in the acute treatment of inborn errors of metabolism. *Pediatr Nephrol*. 1994;8:330-3.
13. Summar M, Pietsch J, Deshpande J, Schulman G. Effective hemodialysis and hemofiltration driven by an extracorporeal membrane oxygenation pump in infants with hyperammonemia. *J Pediatr*. 1996;128:379-82.
14. Schaefer F, Straube E, Oh J, Mehls O, Mayatepek E. Dialysis in neonates with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:910-8.
15. Wong KY, Wong SN, Lam SY, Tam S, Tsoi NS. Ammonia clearance by peritoneal dialysis and continuousarteriovenous hemodiafiltration. *Pediatr Nephrol*. 1998;12:589-91.
16. Hasegawa T, Tzakis AG, Todo S, et al. Orthotopic liver transplantation for ornithine transcarbamylase deficiency with hyperammonemic encephalopathy. *J Pediatr Surg*. 1995;30:863-5.
17. Whittington PF, Alonso EM, Boyle JT, et al. Liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*. 1998;21(Suppl. 1):112-8.