

IPERAMMONIEMIA SINTOMATICA SECONDARIA AD USO DI ASPARAGINASI

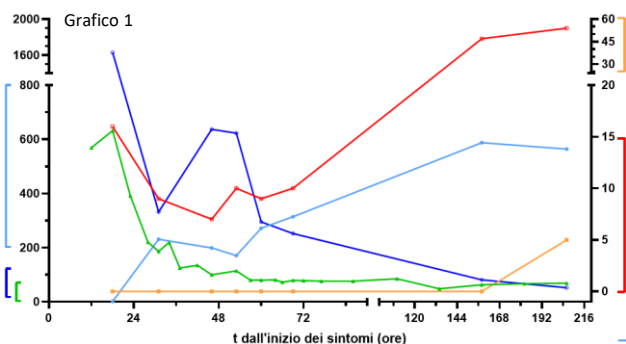
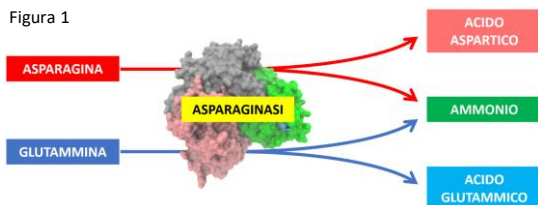
Tagliaferri F¹, Goffredo B¹, Olivieri G¹, Alessi I², Cairoli S¹, Bevivino E¹, Dionisi-Vici C¹, Martinelli D¹

¹U.O.C. e Unità di Ricerca Malattie Metaboliche; ²U.O.S. Terapie Sperimentali in Oncoematologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS-Roma

Introduzione

Nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta (LLA) sono utilizzati diversi classi di farmaci, tra cui le asparaginasi. Esse sono derivate da *Escherichia Coli* (colaspasi) o *Erwinia chrysantemi* (crisantaspasi), talvolta pegilate (pegaspartasi). L'effetto farmacologico è quello di degradare l'asparagina circolante in acido aspartico, riducendo la disponibilità ematica. Le cellule linfoblastiche, carenti dell'enzima asparagina sintetasi, non hanno le capacità di sintetizzare l'aminoacido autonomamente che quindi diventa di fatto un aminoacido essenziale per la sintesi proteica. La conversione dell'asparagina in aspartato libera ammonio. Inoltre l'asparaginasi ha anche parziale attività glutamminasica, che scindendo la glutammina in glutammato, libera ammonio (Figura 1). Riportiamo di seguito due casi di LLA trattata con asparaginasi che hanno manifestato sintomi di iperammoniemia secondaria.

Figura 1

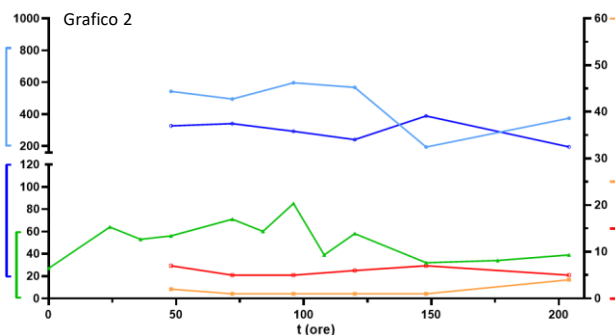


Caso 1

4 anni: diagnosi di LLA-B, recidivata. Effettuato trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) e terapia con CAR-T cells. Trattamento con pegaspartasi, sostituita con crisantaspasi. 7 anni: comparsa di disartria, afasia e progressivo peggioramento dello stato di coscienza. Imaging negativo. Ammonio fino a 632 μmol/L (Grafico 1). Dopo iniziale terapia con scavenger - sodio benzoato e arginina in bolo ed infusione continua - si è proceduto a terapia dialitica (CVVH) con ottima risposta dei livelli ammoniemi.

Caso 2

5 anni: LLA Early T-cell Precursor in terapia (protocollo AIEOP 2017). Pregresso episodio di iperammoniemia sintomatica (143 μmol/L, obnubilamento), durante terapia con pegaspartasi. Eseguita analisi genetica negativa per malattie metaboliche. Ulteriore episodio di lieve iperammoniemia (Grafico 2) responsiva a benzoato e arginina. Visto il ripresentarsi del rialzo dell'ammonio nelle successive infusioni farmacologiche è stata inserita terapia in cronico con arginina per os.



	Pz. 1	Pz.2
Asparagina 20-60	0	1
Aspartato <15	16	7
Glutamina 200-800	1	543
Glutammato 20-120	1630	327
Citrullina 10-35	18	13
Arginina 30-90	30	61

Discussione

I due pazienti presentati hanno manifestato sintomatologia acuta da iperammoniemia in terapia con asparaginasi. Il profilo aminoacidico dimostra l'attività deamidativa dell'enzima sull'asparagina e sulla glutammina rilevando l'aumento dei prodotti, in particolare di glutammato, in assenza di altri valori suggestivi per disordini metabolici.

Il monitoraggio seriato degli aminoacidi dopo il wash-out del farmaco, ha dimostrato rapida normalizzazione dei valori di acido glutammico e glutammina in accordo con la riduzione dell'ammonio, mentre l'asparagina e l'acido aspartico hanno necessitato di più tempo per rientrare nei range di normalità, suggerendo che possa essere l'attività glutamminasica dell'enzima a dare la tossicità.

Conclusioni

- Le asparaginasi scindono l'asparagina in aspartico e ammonio e la glutammina in glutammato e ammonio, causando iperammoniemia secondaria.
- Il profilo aminoacidico può essere dirimente, talvolta è necessaria la genetica per escludere patologie metaboliche.
- In pazienti con LLA severa può essere difficile cogliere sintomi sfumati di iperammoniemia: è opportuno monitorare l'ammonio durante la terapia con asparaginasi

Bibliografia

- Leonard, J. V. & Kay, J. D. S. Acute encephalopathy and hyperammonaemia complicating treatment of acute lymphoblastic leukaemia with asparaginase. Lancet (London, England) 1, 162–163 (1986).
- Jörck, C. et al. Transient hyperammonemia due to L-asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma. Pediatr. Hematol. Oncol. 28, 3–9 (2011).
- Gossai, N. et al. Symptomatic Hyperammonemia With *Erwinia chrysanthemi*-derived Asparaginase in Pediatric Leukemia Patients. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 40, 312–315 (2018).