

Neonatal Glisin Ensefalopatisi

Emrah CAN *, Ali BÜLBÜL **, Serdar CÖMERT *, Fatih BOLAT *, Füsün OKAN **, Asiye NUHOĞLU ***

Neonatal Glisin Ensefalopatisi

Glisin ensefalopatisi otozomal resesif geçişle karakterize, yenidoğan ve erken çocukluk döneminde hızlı seyir izleyen metabolik bir bozukluktur. İnsidansı 1:60000-100000 olarak bildirilmektedir. Glisin aminoasidini parçalayıcı enzim kompleksindeki bozukluk hastalığın temel nedenidir. Başlıca semptomları yaşamın erken döneminde saptanan hipotoni, konvülsiyon, apne atakları, letarji ve komadır. Birçok vaka yaşamın ilk haftaları içinde kaybedilir. Yaşayan bebeklerde ciddi psikomotor retardasyon saptanır. Spesifik bir tedavisi yoktur. Düşük proteinli diyetle kombine sodyum benzoat, dekstrometorfan, ketamin, triptofan, diazepam, striknin, trisiklik antidepressanlar, imipramin ve folinik asid gibi çeşitli ajanlar vaka bazında kullanılmaktadır. Bu makalede farklı şekillerde prezente olan ve ileri tetkikleri sonucu neonatal NKH tanısı alan iki vaka sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Ensefalopati, hiperglisinemi, yenidoğan

Çocuk Dergisi 2009; 9(2):100-103

Neonatal Glycine Encephalopathy

Glycine encephalopathy is an autosomal recessively inherited metabolic disease with a progressive course in neonatal period and early infancy. Incidence of the disease is reported to be 1:60000-100000. The basic cause of the disease is the defect in enzyme complex degrading the aminoacid glycine. The major symptoms are hypotonia, convulsion, apnea spells, lethargy and coma. The majority of the patients die within the first week of life. Among survivors severe psychomotor retardation may be observed. No specific treatment of the disease is present. Some treatment regimens like low protein diet, sodium benzoate, dextrometorphane, ketamine, triptophane, diazepam, stricnine, tricyclic antidepressants, imipramin and folinic acid may be used for individual cases. In this report two cases with different clinical manifestations who were diagnosed to have Neonatal NKH are presented.

Key words: Encephalopathy, hyperglycinemia, neonate

J Child 2009; 9(2):100-103

GİRİŞ

Non ketotik hiperglisinemi (OMIM-605899) otozomal resesif geçişli bir glisin metabolizma hastalığıdır. Mitokondriyal glisin parçalayıcı enzim kompleksi aktivite eksikliği ile karakterizedir. Neonatal, infantil, geç başlangıçlı ve geçici tip olmak üzere tanımlanmış dört formu vardır ⁽¹⁾. En sık görülen formu neonatal ensefalopati formudur. Doğumda sağlıklı olan bebeklerde, altı saat-sekiz gün içerisinde emme güçlüğü, hipotoni, letarji, hıçkırık, dirençli konvülsiyon gibi klinik bulgular ortaya çıkar. Klinik tablo ağır komaya ilerleyerek çoğunlukla ölümle sonuçlanır. Destek tedavi ile bu dönemi atlatabilen hastalarda psikomotor gerilik ve inatçı konvülsiyonlar sürebilir ^(2,3). İnsidansı 1:60000-100000 olarak

bildirilmektedir ⁽⁴⁾.

Bu makalede emme güçlüğü ve huzursuzluk yakınmaları ile başvuran on bir günlük yenidoğan ile postnatal birinci saatinde uykuya eğilim ve hipoaktivitesi nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılıp yapılan ve ileri tetkikleri sonucu neonatal NKH tanısı alan iki vaka sunulmuştur.

VAKA 1

Birinci derece kuzen akrabalığı olan anne ve babanın, normal spontan doğumla doğmuş olan ikinci bebeği, on bir günlükken emme güçlüğü ve huzursuzluk yakınmaları ile getirildi. Hastanın fizik muayenesinde turgoru azalmıştı. Doğum ağırlığına göre %32 oranında tartı kaybı vardı. Letarji, hipotoni ve deprese yenidoğan refleksleri saptandı. Diğer sistemlerin muayene bulguları normaldi. Laboratuvar analizinde lökositleri 28010 mm³, trombositleri 157000 mm³, CRP 1.2 mg/dL saptandı. Biyokimyasında plazma sodyum 177 meq/L, üre: 88 mg/dL ve kreatinin 1.4 mg/dL saptandı. Kan gazı, amonyak ve laktat

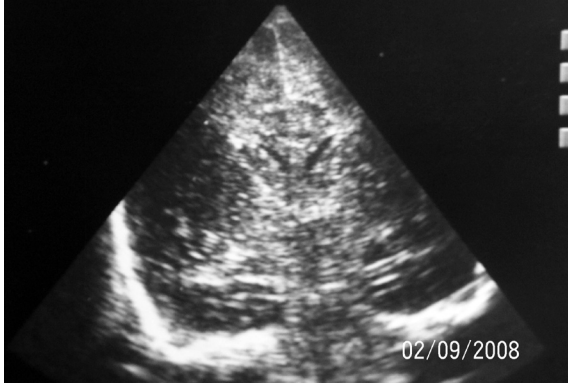
Alındığı tarih: 10.11.08

Kabul tarihi: 03.12.08

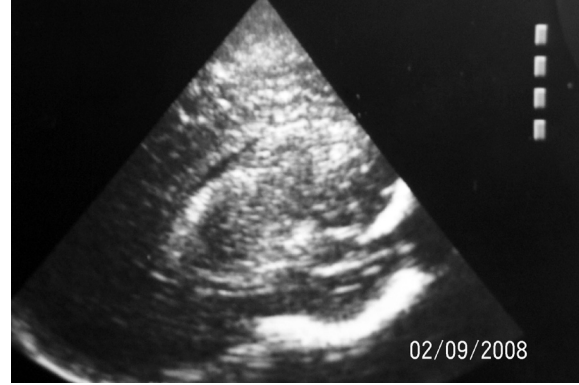
* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Yan Dal Asistanı, Uzm. Dr.

** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Uzm. Dr.

*** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Prof. Dr.



Resim 1, 2. Vaka 1’de normal kranial USG bulguları.

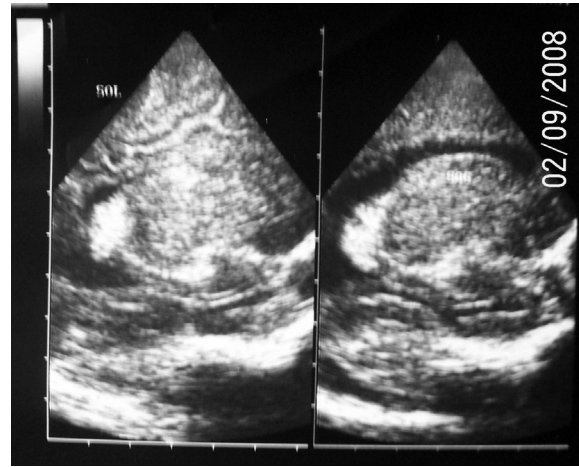


değerleri normaldi. Tam idrar tahlilinde keton yoktu. Bu değerleriyle sepsis, hipernatremik dehidratasyon ve prerenal böbrek yetersizliği düşünüldü. Uygun destek tedavisine başlanan hastanın apne atakları ve uzun süreli hıçkırıkları nedeniyle BOS glisin düzeyinin değerlendirilmesi amaçlı lomber ponksiyonu yapıldı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) biyokimyasında özellik yoktu. BOS ve plazma glisin düzeyi için örnek alındı. Kranial USG merkezi sinir sistemine ait bir patoloji saptanmadı (Resim 1, 2). Genel durumu stabilize olmadığı için kranial MR çekilemedi. Hastanın, kan ve BOS kültürlerinde de üreme olmadı.

Kan gazı analizinde metabolik asidozla uyumlu (pH:7.25 pCO₂: 48.5 HCO₃: 18,5 BE: -7.1) değerleri saptanan hasta yatışının ikinci gününde mekanik ventilasyona bağlandı. Metabolik tarama testlerinde tandem mass spektrometresi ile bakılan kan aminoasitlerinde glisin düzeyi yüksekti. Acil karnitin profili normaldi. BOS’da bakılan glisin düzeyi de yüksek tespit edildi Plazma glisin düzeyi 216.6 µMol/L, BOS glisin düzeyi 22.9 µMol/L, BOS/plazma glisini oranı 0.10 olarak saptandı. Takibinde hiperglisemik seyreden hastaya kısa süreli insulin perfüzyonu tedavisi verildi. Kliniğinde ve laboratuvar değerlerinde düzelme olmayan hasta postnatal 16. günde kaybedildi.

VAKA 2

Akrabalığı olmayan anne ve babanın, normal spontan doğumla doğmuş olan ikinci bebeğinin, zor doğum öyküsü mevcuttu ve bebeğin 1. dk. Apgar 7, 5.dakika apgarı 9 olarak değerlendirildi. Postnatal birinci saatine kadar gözlemlenen bebek uykuya meyil ve hipotonisitesinin devamı nedeniyle yenidoğan yoğun



Resim 3. Vaka 2’de başlangıç döneminde çekilen kranial USG.

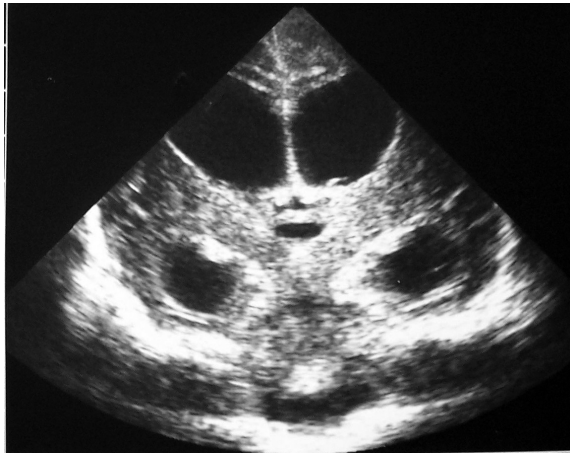
bakım ünitesine yatırıldı. Gebeliğinde düzenli takipli olan annenin geçirilmiş infeksiyon öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde uykuya meyilli, hipoaktif ve refleksleri deprese olarak değerlendirilen bebeğin diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Kan gazı, amonyak ve laktat incelemeleri normaldi. Postnatal 12. saatinde generalize tonik konvulsiyonlarının olması üzerine fenobarbital tedavisi başlandı. Hıçkırık tarzında olan hareketleri nedeniyle de nonketotik hiperglisinemi düşünülerek lomber ponksiyon yapıldı. BOS biyokimyasında özellik saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde lokositleri 19900 mm³, trombositleri 271000 mm³, CRP 0,04 mg/dL saptandı. İlk yapılan kranial USG de merkezi sinir sistemine ait bir patoloji saptanmadı (Resim 3).

Kranial MR incelemesinde korpus kallosum agenezisi ve inferior vermis hipoplazisi tespit edildi (Resim 4).



Resim 4. Vaka 2'de sagittal kesit MR görünümü C.callosum agenezisi.

Metabolik tarama testlerinde tandem mass spektrometresinde glisin düzeyi yüksek saptandı. Acil karnitin profili normaldi. BOS'da bakılan glisin düzeyi de yüksek tespit edildi Plazma glisin düzeyi 3784.7 $\mu\text{Mol/L}$, BOS glisin düzeyi 247.6 $\mu\text{Mol/L}$, BOS/ Plazma glisini oranı 0.06 olarak saptandı. Bir hafta sonrasında yapılan kontrol tetkiklerinde plazma glisin düzeyi 1716 $\mu\text{Mol/L}$, BOS glisin düzeyi 855.4 $\mu\text{Mol/L}$, BOS/ Plazma glisini oranı 0.49 olarak saptandı. Takibinde hastaya sodyum bezoat 250 mg/kg/gün ve folinik asid 15 mg/gün tedavisi başlandı. Hastanın postnatal birinci haftasından itibaren yapılan kraniyal USG'lerinde şant gerektirmeyen akut hidrosefalinin geliştiği, ancak baş çevresinin artmadığı tespit edildi (Resim 5).



Resim 5. Vaka 2'de gelişen akut hidrosefali..

Hasta izlemde oral fenobarbital tedavisi ile riskli yenidoğan polikliniği, çocuk norolojisi polikliniği ve beslenme ve metabolizma polikliniklerinden takip edilmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Non ketotik hiperglisinemi glisinin santral sinir sistemi ve diğer vücut sıvılarında birikimiyle karakterize metabolik bir hastalıktır ⁽¹⁾. Neonatal formunda yaşamın ilk günlerinde obduntasyon, myokloniler, hıçkırık, dirençli konvülsiyonlar ve yineleyen apne görülür. Yaşayan vakalarda solunum depresyonu, ciddi entellektüel ve motor hasar görülebilmektedir. Neonatal nonketotik hiperglisineminin geçici formlarında bazı vakalarda normal norolojik gelişim bildirilmiştir⁽²⁾.

Nonketotik hiperglisinemide metabolik lezyon glisin parçalayıcı enzim kompleksindedir. Bu enzim kompleksi P,T,H,L proteinlerinden oluşmaktadır. P proteini (pridoksal fosfat bağımlı glisin dekarboksilaz), T proteini (tetrahidrofolat bağımlı aminometiltransferaz), H protein (Glisin parçalayıcı sistem hidrojen taşıyıcı protein), L proteini lipoamid dehidrojenaz şeklinde tanımlanır. Bu proteinlerdeki mutasyonlar GLDC, AMT, GCSH genlerinde tanımlanmıştır. En sık mutasyon P protein genindeki S564I mutasyonu ile ilişkilidir ^(1,5,6). Neonatal formun % 80 kadarında defekt P proteindedir ⁽⁸⁾. Glisin merkezi sinir sisteminde inhibitör görevi görmekte N-metil D-aspartat (NDMA) reseptörleri için eksitator ko-agonist fonksiyonu görmektedir. NMDA reseptörleri glutamat bağlayan ve glisin bağlayan alandan oluşmaktadır. Bu reseptörün aşırı aktivasyonu nöronların aşırı uyarılmasına ve ölümüne yol açmaktadır ⁽⁹⁾.

Neonatal form sıklıkla normal görünümlü olan bebekte saatler içerisinde aksial ve eklem hipotonisiyle ve deprese Moro refleksiyle karakterize progressif ensefalopati tablosudur. Solunum düzensizdir ve apneik ataklar görülebilir. Aynı anda miyokolink, tonik ya da klonik nöbetler tabloya eşlik edebilir. Hıçkırık sıklıkla vardır.

Glisin ensefalopatisinin tanısı klinik ve laboratuvar ile konur. Neonatal formda doğumdan sonra saatler içinde gelişen uykuya meyil ve giderek komaya ilerleyen tablo uyarıcıdır. İlk gün içinde başlayan hıçkırık

rık sıklıkla konvülsiyonlara eşlik eder ve dirençlidir. Kranial görüntüleme, MR ve beyin omurilik sıvısı, idrar ve plazmada artan glisin miktarının gösterilmesi ile tanı kesinleştirilir. BOS /plazma glisin oranının 0.08 üzerinde olması patolojik olarak kabul edilmektedir. 0.02-0.08 arasında olması klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Tanısal değeri yüksek olan bu oran hastalarımızda sırasıyla 0.1 ve 0.49 olarak bulunmuştur. Bu değerler birinci ve ikinci vakamızda hipotoni ve deprese yenidoğan refleksleri ile desteklenmiştir.

Hastalığın ilk dönemlerinde EEG bulgusu olarak burst supresyon görülür ve ilerleyen dönemlerde birinci ay sonuna doğru hipsaritmi tabloya hakim olmaktadır.

MR görüntülemesinde progressif kortikal atrofi, kallosal inceltme, gecikmiş miyelinizasyon özellikle pariyetal loblarda piramidal yollarda, orta serebellar alanda ve nucleus dentatusta sinyal artışı gözlenebilmektedir. Bazı vakalarda şant gerektirecek akut hidrosefali gelişimi bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. İkinci vakamızın kranial MR incelemesinde korpus kallosum agenezisi ve inferior vermis hipoplazisi tespit edildi.

Glisin ensefalopatisinin kesin tedavisi yoktur. Ancak, çeşitli tedavi seçenekleri kullanılabilir. Tedavi stratejileri hem glisinin vücuttaki düzeylerinin düşürülmesine hem de NMDA reseptörleri üzerindeki eksitator etkinin antagonize edilmesine dayanmaktadır. Bu amaçla düşük proteinli diyetle kombine edilmiş sodyum benzoat tedavisi vücuttaki glisin seviyelerinin düşürülmesine yönelik bir tedavidir⁽¹¹⁾. Dekstrometorfan ve ketamin ise NMDA reseptör glutamat alanı antagonistleridir^(9,12). Literatürde triptofan aminoasidi, metabolizması sonucu oluşan kinurenin asidin NMDA reseptör alanında antagonist etki göstermesi nedeniyle bir vakada tedavide kullanılmıştır⁽¹³⁾. Diazepam ve striknin tedavileri de NMDA reseptörleri için glisinle yarışır. Ancak, bu tedaviler çalışma aşamasında kullanılabilmiştir. Tedavi yaklaşımlarının uzun dönemde yararlı etkileri kesin olarak gösterilememiştir^(2,8). Geç başlangıçlı vakalarda davranış üzerine etkilerin değerlendirildiği bir çalışmada düşük proteinli diyet, benzoat, imipramin

ve triptofan tedavisi karşılaştırılmış ve imipramin tedavisinin diğer seçeneklere oranla dikkat ve davranışta gözle görülür yarar sağladığı sonucuna ulaşılmıştır.

Erken yenidoğan döneminde emmeme, huzursuzluk, uykuya meyil, hıçkırık, konvülsiyon, apne ve solunum depresyonu durumlarında non ketotik hiperglisinemide aklı gelmelidir. Erken dönemde vakadan şüphelenerek beyin omurilik sıvısının değerlendirilmesi tanı açısından yararlı olacaktır. Hastalığın halen spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte sodyum benzoat ve folinik asid tedavisi kabul edilen tedavi yaklaşımlarıdır.

KAYNAKLAR

1. **Volpe JJ.** Hyperammonemia and other disorders of amino acid metabolism. In: Volpe JJ, ed. *Neurology of the newborn*, 4th ed. London: WB Saunders, 2001: 547-73.
2. **Hamosh A, Johnson MV, Valle D.** Nonketotic hyperglycinemia. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 1995; 7th edn. New York: McGraw-Hill, 1337-1348.
3. **Ogier H, Aicardi J.** Metabolic disease Nonketotic hyperglycinemia. In Aicardi J, ed. *Diseases of the Nervous System in Childhood*. London: MacKeith Press, 1992; 43:433.
4. **Aliefendioglu D, Tana Aslan A, Coskun T, Dursun A, Cakmak FN, Kesimer M.** Transient nonketotic hyperglycinemia: Two case reports and literature review. *Pediatr Neurol* 2003; 28:151-5.
5. **Kure S, Tada K, Narisawa K.** Nonketotic hyperglycinemia: biochemical, molecular and neurological aspects. *Jpn J Hum Genet* 1997; 42:13-22.
6. **Van Hove J, Kerckhove V, Hennermann JB, Mahieu V, Declercq P, et al.** Benzoate treatment and the glycine index in nonketotic hyperglycinaemia. *J Inher Metab Dis* 2005; 28: 651-63.
7. **Çataltepe S, Van marter LJ, Kozakewich H, Wessel DL, Lee PJ, Levy HL.** Pulmonary hypertension associated with nonketotic hyperglycinaemia. *J Inher Metab Dis* 2000; 23:137-44.
8. **Boneh A, Degani Y, Harari M.** Prognostic clues and outcome of early treatment of nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol* 1996; 15:137-41.
9. **Wiltshire JE, Poplawski NK, Harrison JR, Fletcher JM.** Treatment of late-onset nonketotic hyperglycinaemia: Effectiveness of imipramine and benzoate. *J Inher Metab Dis* 2000; 23:15-21.
10. **Hoover-Fong JE, Shah S, Van Hove JL, et al.** Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients. *Neurology* 2004; 63:1847-53.
11. **Van Hove JLK, Kishnani P, Muenzer, et al.** Benzoate therapy and carnitine deficiency in non-ketotic hyperglycinemia. *Am J Med Genet* 1994; 59:444-53.
12. **Hamosh A, McDonald JW, Valle D, Francomano CA, Niedermeyer E, Johnston MV.** Dextrometorphan and high dose benzoate therapy for nonketotic hyperglycinemia in an infant. *J Pediatr* 1992; 121:131-5.
13. **Matsuo S, Inoue F, Takeuchi Y, Yoshioka H, Kinugasa A, Sawada T.** Efficacy of tryptophan for the treatment of nonketotic hyperglycinemia: a new therapeutic approach for modulating the N-methyl-D-aspartate receptor. *Pediatrics* 95(1):142-6.