

Neonatal nonketotik hiperglisinemi

İlke Özhalı İpek, Enver Atay, Gülten Duras, Abdulkadir Bozaykut,

Özet

Doğumda sağlıklı iken 24 saatten sonra tonus kaybı belirmeye başlayan 2 ve 3 günlük iki ayrı yenidoğan emme güçlüğü ve devamlı uyku hali şikayetleri ile başvurdu. Tandem mass spektrometrik çalışmaları sonucu her iki olguda da yüksek plazma glisin düzeyleri saptandı. Plazma ve beyin-omurilik sıvısı kantitatif glisin düzeyleri ölçüldü. Aynı anda alınan beyin-omurilik sıvısı ve plazma glisin düzeylerinin birbirine oranı sırasıyla 0.20 ve 0.21 olarak bulundu. Akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkemizde sağlıklı doğmuş ancak hipotoni, emme güçlüğü ve konvülsiyon gelişmiş yenidoğanlarda doğumsal metabolizma hastalıkları daima akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: hiperglisinemi, metabolizma, yenidoğan

Summary

Neonatal nonketotic hyperglycinemia

Two male infants born at term were admitted to the hospital with lethargy and poor feeding at 2 and 3 days of age. The infants were well at birth and they began to manifest hypotonia after 24 hours. Tandem mass spectrometric studies of the newborns showed high plasma glycine levels. Quantitative plasma and cerebrospinal fluid glycine levels were measured. The ratio of glycine levels in cerebrospinal fluid and plasma were found 0,20 and 0,21 respectively. As the consanguineous marriages are common in our country, inborn errors of metabolism must be put in mind when hypotonia, poor feeding and seizures occur in a well borned infant.

Key words: hyperglycinemia, metabolism, newborn

Giriş

Nonketotik hiperglisinemi (NKH), otozomal resesif geçişli bir metabolizma hastalığıdır. Mitokondriyal glisin parçalayıcı “cleaving” enzim kompleksi aktivite eksikliği ile karakterizedir. Neonatal, infantil, geç başlangıçlı ve geçici tip olmak üzere tanımlanmış dört formu vardır (1). En sık görülen formu olan neonatal NKH’de enzim aktivitesi sifıra yakındır. Doğumda tamamen sağlıklı olan yenidoğanlarda, emme güçlüğü, hipotoni, letarji, hıçkırık ve konvülsiyon gibi klinik bulgular 6 saat ile 8 gün sonrasında ortaya çıkar. Yenidoğanlarda sıklıkla apne atakları vardır ve mekanik ventilasyon gerektirir.

Klinik tablo ağır komaya ilerleyerek çoğunlukla ölümlle sonuçlanır. Destek tedavi ile bu dönemi atlatabilen hastalarda psikomotor gerilik ve inatçı konvülsiyonlar (myoklonik ve/veya grand mal konvülsiyonlar) kalır. İnsidansı 1:60 000-100 000 olarak bildirilmektedir(2). Geçici tip NKH ise neonatal tip gibi başlar. Ancak 2 – 8 hafta içinde tüm klinik ve laboratuvar bulgular tamamen normale döner. Neonatal ve geçici tipin ayırımını yapabilmek, hastanın prognozunu belirleyebilmek açısından önemlidir. Bu yazıda emme güçlüğü ve uyku hali şikayetleri nedeniyle sepsis ön tanılarıyla sevk edilen ve ileri tetkikleri sonucu neonatal NKH tanısı alan iki vaka sunulmuş ve konu literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

Yazışma adresi: Dr. İlke Özhalı İpek, Atatürk Caddesi Gazipaşa sokak No: 4 / 31, 81530 Maltepe / İSTANBUL

Tel: (216) 391 06 80 – 1434

e mail:ipekilke70@hotmail.com

Alındığı tarih: 15.12.03, kabul tarihi: 13.7.04

Olgu 1

3 günlük erkek bebek uyku hali ve emmeme şikayetleri ile başvurdu. Aralarında birinci derece akrabalık olan anne babanın ilk çocuğu idi. Ebeveynlerin herhangi bir sağlık problemi yoktu. Fizik muayenesinde hasta letarjik, hipoton ve yenidoğan refleksleri deprese bulundu, diğer sistem muayeneleri normaldi. Hastanın kan gazı tetkikinde respiratuar asidoz saptandı. Respiratuar asidoz gittikçe derinleşti ve 4 günlük iken mekanik ventilasyon gerektirdi. Tam kan sayımı ve rutin kan biyokimyası değerleri normaldi. Kan ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) kültürlerinde üreme olmadı. Kranial ultrasonografi ve kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile merkezi sinir sistemine ait bir patoloji tesbit edilmedi. Doğumsal metabolik hastalıklar açısından metabolik tarama testleri istendi. Tandem mass spektrometre ile yapılan kanda aminoasit/açıl karnitin çalışmasında glisin düzeyi 1050 $\mu\text{Mol/L}$ (normal serum düzeyi: 224-514 $\mu\text{Mol/L}$), BOS glisin düzeyi ise 61 $\mu\text{Mol/L}$ (normal BOS glisin düzeyi : 6-28 $\mu\text{Mol/L}$) olarak bulundu. Bu sonuçlar üzerine hastanın aynı anda alınan kan ve BOS'unda HPLC (high performance liquid cromotography) tekniği ile kantitatif glisin düzeyleri tayini yapıldı. Glisin düzeyleri HPLC tekniği ile plazmada 1330 $\mu\text{Mol/L}$, BOS'da ise 284 $\mu\text{Mol/L}$ bulundu. BOS / Plazma glisin düzeyleri oranı 0,21 (Bu oranın 0,08 üzerinde olması NKH için tanı koydurucu olarak kabul edilmektedir) idi.

Nonketotik hiperglisinemi tanısı alan hastaya intravenöz ketamin tedavisi başlandı. Destek tedavisi, mekanik ventilasyon ve ketamin tedavisine rağmen hastada klinik ve laboratuvar düzelme gözlenmedi ve hasta 14. günde kaybedildi.

Olgu 2

Aralarında akrabalık olan anne babadan sağlıklı olarak doğan iki günlük bir erkek yenidoğan emme güçlüğü ve uyku hali şikayetleri ile başvurdu. Ailenin ilk çocuğu idi. Annenin doğduktan sonraki ilk ay içinde ölen iki kardeş öyküsü vardı. Hastanın fizik muayenesinde letarji, hipotoni ve deprese yenidoğan refleksleri saptandı. Sistem muayene bulguları normaldi. Tam kan sayımı ve rutin kan biyokimyası değerleri normal sınırlar içinde gelen hastanın, kan ve BOS kültürlerinde de üreme olmadı. Kranial ultrasonografi ve kranial MRG ile merkezi sinir sistemine ait bir patoloji

saptanmadı. Kan gazı analizinde respiratuar asidoz saptanan hasta 5. günde entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gösterdi. Metabolik tarama testleri istenen hastanın tandem mass spektrometre ile yapılan kanda aminoasit / açıl karnitin çalışmasında glisin düzeyi üst sınırdı bulundu. Açıl karnitin profili normaldi. Aynı anda alınan kan ve BOS'da, HPLC tekniği ile kantitatif glisin düzeyi bakıldı. Plazma glisin düzeyi 1544 $\mu\text{Mol/L}$, BOS glisin düzeyi 322 $\mu\text{Mol/L}$, BOS/ Plazma glisini oranı 0,20 olarak saptandı.

Hastaya intravenöz ketamin tedavisi başlandı. Kliniğinde ve laboratuvar değerlerinde düzelme olmayan hasta 7. günde kaybedildi.

Tartışma

Nonketotik hiperglisinemide metabolik lezyon glisin parçalayıcı enzim kompleksindedir. Enzim kompleksi 4 enzim komponentinden oluşur; P, T, H ve L protein. P protein geni 9. kromozom kısa kolunda, H ve T protein geni ise 3. kromozomun uzun kolunda yerleşmiştir. P ve T protein genlerinde birçok mutasyon tanımlanmıştır. P protein genindeki S564I mutasyonu, NKH insidansının çok yüksek olduğu (1:12 000) Finlandiya'da %70'e varan oranlarda saptanmıştır (1,3). Neonatal NKH'de enzim defekti %80'nin üzerinde P protein kaynaklıdır ve enzim aktivitesi sıfıra yakındır. Hastaların çoğu doğum sonrası birkaç gün içinde kaybedilir. Koma dönemini atlatıp hayatta kalanlarda ise ciddi nörolojik sekeller, psikomotor gerilik ve kontrol altına alınamayan konvülsiyonlar kalır. Nonketotik hiperglisinemideki nörolojik bozukluğun yüksek glisin düzeyleri ile N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aşırı stimülasyonu sonucu oluşan nörotoksisteye bağlı olduğu ileri sürülmektedir(3,4). Bu görüşten hareketle de tedavide ketamin ve deksrometorfan gibi NMDA antagonistleri kullanılmaktadır. Prognozu belirlemede postnatal klinik bulgular ve başlangıç BOS ve plazma glisin düzeylerinin prediktif bir değeri yokken, NMDA modülatörleri ile erken tedavinin geç nörolojik komplikasyonları azaltabildiği bildirilmektedir (4). Literatürde ayrıca ketamin-strikin kombinasyonu, oral sodyum benzoat ve folik asit tedavisi ile klinik düzelme sağlanabilen vakalar da bildirilmektedir(5,6).

Nonketotik hiperglisinemi tanısı için kan ve idrarda yüksek glisin düzeyleri yanısıra BOS / Plazma glisini oranının

yüksekliği de önemlidir. Kan glisin düzeyinin normal, ancak BOS glisin düzeyinin yüksek olduğu vakalarda, bu oranın yüksekliği ile tanı konulur. BOS / Plazma glisini oranının 0.08'den yüksek olması NKH için tanısal kabul edilirken, bu oranın 0.02 – 0.08 arasında olması klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Tanısal değeri yüksek olan bu oran hastalarımızda sırasıyla 0.21 ve 0.20 olarak bulunmuştur.

Vücut sıvılarında glisin düzeyi artışı propiyonik asidemi ve metilmalonik asidemide de görülür. Ancak ağır asidoz ve ketozis atakları ile seyreden bu klinik tablolar, farklı olarak ketotik hiperglisinemi olarak sınıflandırılır. Bu hastalıklardaki yüksek glisin düzeyinden, artan organik asidlerin glisin parçalayıcı enzim kompleksini inhibe etmesi sorumlu tutulmuştur. Nonketotik hiperglisinemide ise bu enzim kompleksinin genetik eksikliği söz konusudur ve ketozis yoktur.

Metabolik hastalıklar merkezi sinir sistemi anomalileri ile birlikte olabilir. Nonketotik hiperglisineminin korpus kallozum anomalileri, beyin atrofi, serebral hemisferlerde myelinizasyon gecikmesi ve hidrosefali ile birlikteliğini bildiren yayınlar vardır(7,8). Özellikle korpus kallozum anomalileri ile NKH birlikteliğine dikkat çekilmektedir. Nonketotik hiperglisinemide merkezi sinir sistemi anomalisi varlığı ise ek bir kötü prognoz bulgusudur (7,8). Hastalarımızın her ikisinde de santral sinir sistemi anomalisine rastlanmamıştır.

Koryon villus biyopsi (KVB) örneklerinde enzim aktivitesinin ölçülmesi ile, NKH prenatal tanısı mümkündür. Ancak Applegarth ve ark. (9) KVB örnekleri ile karaciğer dokusu glisin parçalayıcı enzim aktivitesi ölçümleri arasında uyumsuzluk tesbit ettikleri 3 aileyi bildirmişlerdir. Her üç ailede de KVB örneklerinde enzim aktiviteleri normal sonuç vermesine rağmen, doğan bebekler NKH tanısı almışlardır. Bu nedenle KVB örneklerinde enzim aktivitesi tayininin yaklaşık %1 oranında yanlış negatif olabileceği sonucunu çıkarmışlardır (9).

Akraba evliliği oranı ülkemizde oldukça sıktır. Hastalığın

otozomal resesif geçişi göz önüne alındığında, sağlıklı doğan ancak doğum sonrası birkaç gün içinde uyku hali, beslenme güçlüğü, hipotoni ve konvülsiyon şikayetleri ile başvuran hastalarda doğumsal metabolizma hastalıkları daima akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Rezvani I. Defects in metabolism of aminoacids. In:Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB(eds). Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia:Saunders, 2004: 398- 433.
2. Buist NRM. Inborn errors of metabolism. In:Campbell AGM, McIntosh N(eds). Forfar and Arneil's textbook of pediatrics. Edinburgh:Churchill Livingstone, 1998: 1099- 177.
3. Kure S, Tada K, Narisawa K. Nonketotic hyperglycinemia: biochemical, molecular and neurological aspects. Jpn J Hum Genet 1997; 42: 13- 22.
4. Boneh A, Degani Y, Harari M. Prognostic clues and outcome of early treatment of nonketotic hyperglycinemia. Pediatr Neurol 1996; 15: 137- 41.
5. Tegtmeier-Metzdorf H, Roth B, Gunther M et al. Ketamine and strychnine treatment of an infant with nonketotic hyperglycinemia. Eur J Pediatr 1995; 154: 649- 53.
6. Tekinalp G, Coşkun T, Oran O, Özalp I, Figen G, Ergin H. Nonketotic hyperglycinemia in a newborn infant. Turk J Pediatr 1995; 37: 57- 60.
7. Paupe A, Bidat L, Sonigo P, Lenclen R, M M, Ville Y. Prenatal diagnosis of hypoplasia of the corpus callosum in association with non-ketotic hyperglycinemia. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 20: 616- 9.
8. Van Hove JL, Kishnani PS, Demaerel P et al. Acute hydrocephalus in nonketotic hyperglycinemia. Neurology 2000; 54: 754-6.
9. Applegarth DA, Toone JR, Rolland MO, Black SH, Yim DK, Bemis G. Non-concordance of CVS and liver glycine cleavage enzyme in three families with non-ketotic hyperglycinemia leading to false negative prenatal diagnoses. Prenat Diagn 2000; 20: 367- 70.