



Non-Ketotic Hyperglycinemia

Non-Ketotik Hiperglisinemi

Murat Şan¹, Eren Çağan², Sedat Işııkay³, Emine Sibel Şan⁴, Havva Hasret Çağan⁵

¹Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, GAZİANTEP ²Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, ³Çocuk Nöroloji, GAZİANTEP

⁴Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, GAZİANTEP

⁵Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmunolojisi Uzmanı, BURSA

Cukurova Medical Journal 2015;40 (Ek Sayı 1):117-121.

ÖZET

Yenidoğan döneminde bazı metabolik hastalıklar hayatı tehdit eden ensefalopati tablosu olarak ortaya çıkar. Bu durum bazı metabolizma ara ürünlerinin beyinde birikerek toksik etkiler göstermesi ile ilişkilidir. Bebekler doğumda genelde asemptomatiktir. Yaşamın ilk günlerinde toksik metabolitlerin birikimi ile hastalarda yaygın hipotoni veya hipertoni, konvülsyonlar ve letarji gibi ensefalopati bulguları ortaya çıkar. Bu yazıda emmede azalma, yaygın hipotoni, miyoklonik nöbet ve hıçkırık nedeni ile gelen ve non-ketotik hiperglisinemi tanısı koyduğumuz bir infant sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Hiperglisinemi, Ketotik Olmayan; Yenidoğanlar; Ensefalopatiler, Metabolik, Doğuştan

ABSTRACT

On the newborn period some metabolic diseases may cause encephalopathy clinic which can threat the life. This is related with the accumulation of metabolic intermediates on the brain and their toxic effects. Babies are usually asymptomatic at birth. By the accumulation of toxic metabolites patients have the encephalopathy symptoms such as hypotonia, hypertonia, convulsions and lethargy. In this article we report a patient who came to the clinic with decreased absorption, widely hypotonia, myoclonic seizures and hiccups and who has been diagnosed as non ketotic hyperglycinemia.

Key words: Hyperglycinemia, Nonketotic; Infant, Newborn; Encephalopathies, Metabolic, Inborn

GİRİŞ

Klasik neonatal tip non-ketotik hiperglisinemi (NKH) hayatın ilk günlerinde letarji, hipotoni, miyoklonik nöbetler, ilerleyici apne ve çoğunlukla ölümle sonuçlanır. Bu hastalarda durdurulamayan nöbetler ve derin mental retardasyon gelişir¹. NKH otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. Glisin ensefalopatisi en yüksek oranda tespit edildiği Finlandiya'da sıklık 12000 canlı doğumda bir olarak bildirilmiştir. Genel sıklık ise 55000 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir^{2,3}.

Bu yazıda yaygın hipotoni, hareket azlığı, zayıf emme, miyoklonik nöbetler ve hıçkırık şikayetleri ile gelen ve NKH tanısı konan bir infant sunulmuştur.

OLGU

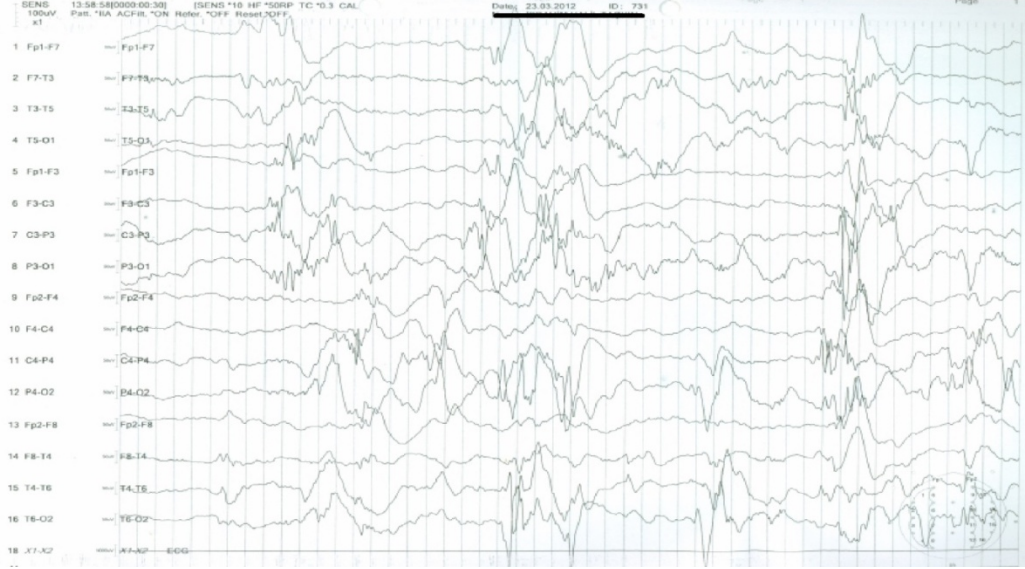
Kırk günlük erkek bebek emmeme, hareket azlığı, sıçrama ve hıçkırık nöbetleri şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın 22 yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden normal spontan

vajinal yol ile 2850 gr olarak zamanında doğduğu, doğduğunda ağlamaması ve solunum yetmezliği olması üzerine yoğun bakımda solunum cihazına bağlandığı, sepsis ve metabolik hastalık ön tanıları ile tetkik edildiği ve ampirik tedaviler verildiği öğrenildi. Hastanın solunum desteği ihtiyacı kalmayınca metabolik hastalık ön tanısı ile kliniğimize yönlendirilmişti. Kliniğimize başvuruda 40 günlük olan hastanın doğduğundan bu yana güçsüz olduğu, sıçrama tarzında nöbetlerinin olduğu, sürekli uyku halinde olduğu ve sürekli hıçkırık ataklarının olduğu öğrenildi. Anne ile babanın amca çocukları olduğu ve ailenin zamanında doğan bir çocuğunun dört günlük iken nedeni bilinmeyen bir sebepten öldüğü öğrenildi. Fizik muyanede ağırlık: 3170 gr (25p), boy: 53 cm (75p), baş çevresi: 36 cm (75p) idi. Yaygın hipotonisi vardı, baş kontrolü yoktu, göz teması ve obje takibi yoktu. Kurbağavari pozisyonda yatıyordu (Resim 1). Emme ve moro refleksi zayıf olarak alınıyordu. Derin tendon refleksleri alt ve üst ekstremitelerde iki pozitif alınmaktaydı. Sistem muayenesinde pektus ekskavatumu vardı. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Hgb: 12 gr/dL, total lökosit sayısı (WBC): 9200 mm³, trombosit: 163.000 mm³, Na: 133 mEq/L, K: 4.93 mEq/L, Ca: 9.9 mg/dL, Cr: 0.38 mg/dL, üre: 10 mg/dL, Ürik asit: 2.4 mg/dL, AST: 37 U/L, ALT: 29 U/L, amonyak: 95, laktat: 7.2, CRP: 3.08 mg/dL, kan gazı analizinde pH: 7.43, pCO₂: 39.6, HCO₃: 25.9 idi. Tandem mass spektrometre ile idrarda glisin: 71597 (3023-11148) µmol/L, serum glisin: 1663 (81-436) µmol/L, eş zamanlı BOS ve serum glisin oranı: 185.7/759=0.244 olarak bulundu. Elektroensefalogramda (EEG) burst - supresyon

paterni vardı (Resim 2). Beyin manyetik rezonans (MR) incelemede korpus kallozumda kısmi agenezi, serebellumda atrofi mevcuttu (Resim 3). Göz muayenesinde özellik yoktu. Hastaya mevcut klinik ve laboratuvar bulguları ile non-ketotik hiperglisinemi tanısı kondu. Hastaya dekstrometorfan, sodyum benzoat ve vigabatrin tedavileri başlandı. Hasta mevcut tedaviler ile ayakta izlenmek üzere taburcu edildi. Ailesi ile yapılan görüşmede hastanın tanıdan altı ay sonra solunum yetmezliği nedeni ile başka bir merkezde hayatını kaybettiği öğrenildi.



Resim 1. Yaygın hipotoni. Hastanın kurbağavari yatış pozisyonu.



Resim 2. EEG'de burt-supresyon paterni.



Resim 3. Korpus kallozumda kısmi atrofi ve incelme

TARTIŞMA

NKH'nin klasik neonatal, infantil form, atipik formu ve geçici neonatal NKH olmak üzere dört tipi vardır. Klasik neonatal tip hayatın ilk günlerinde

letarji, hipotoni, miyoklonik nöbetler, ilerleyici apne ve çoğunlukla ölümlü sonuçlanır. Bu hastalarda durdurulamayan nöbetler ve derin mental retardasyon gelişir¹.

NKH'de organik asidemiler gibi ketoasidoz gelişmez, kusma, nötropeni ve trombositopeni gelişmez. Glisin kanda ve serumda artan tek zararlı aminoasittir. Hastaların bir kısmı letarji, zayıf ağlama, yaygın hipotoni, yeni doğan reflekslerinin yokluğu, periyodik miyoklonik nöbeti izleyen bir dönem sonrası ölürlür⁴. Hastamızda letarji, zayıf ağlama, yaygın hipotoni, miyoklonik nöbetler, hıçkırık nöbetleri vardı. Hastamız yedinci ayında tedaviye rağmen solunum yetmezliğinden öldü. Tanı anındaki laboratuvar bulguları klasik NKH ile uyumluydu.

Neonatal tip, en sık görülen ve en ağır seyreden NKH tipidir. Bu formda enzim aktivitesi sifıra yakındır. NKH kesin tanısı; moleküler düzeyde mutasyonun gösterilmesi veya enzim aktivitesini ölçümü ile konur. Mutasyon çalışılmaması ve enzim aktivitesinin ölçülemediği durumlarda BOS/plazma glisin oranının 0.08'den büyük olması ile tanı konulur⁵. Bazı vakalarda korpus kallosum yokluğu veya aşırı derecede incelme, spinal kord da hidromeli, hidrosefali,

pulmoner hipertansiyon tespit edilmiştir^{6,7,8}. EEG’de ise “burst-supresyon” veya multifokal keskin diken dalgalar görülebilir⁹. Bu bulgular NKH için spesifik değildir. Ancak tanıyı destekleyici bulgulardır¹⁰. Bizim hastamızda mutasyon ve enzim aktivitesi bakamadık, tanıyı mevcut klinik bulguların yanında BOS/plazma glisin oranının 0.08’den büyük olması ve destekleyici laboratuvar bulguları ile koyduk.

NKH otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. Glisin ensefalopatisi en yüksek oranda tespit edildiği Finlandiya’da sıklık 12000 canlı doğumda bir olarak bildirilmiştir. Genel sıklık ise 55000 canlı bir doğum olarak bildirilmektedir^{2,3}.

Sekiz yıllık periyotta 733 527 bebeği içeren genetik bir çalışmada dokuz bebekte NKH tespit edilmiştir. Bu dokuz hastanın üçünde ilk 72 saat içinde glisin seviyelerinde yükseklik tespit edilmiş iken geri kalanlarda glisin seviyeleri normal bulunmuştur¹¹. Bizim hastamızda da ilk hastane yatışında metabolik hastalık düşünülerek metabolik tarama yapılmış; ancak glisin seviyeleri normal bulunmuştur. Bu nedenle klinik ve laboratuvar bulgularıyla NKH düşünülen hastalarda tekrarlayan testlerin yapılmasının tanı şansını arttıracığı kanaatindeyiz.

Prenatal olarak risk altındaki hastalarada koryon villus biyopsisi ile enzim aktiviteleri ölçülerek tanı konulabilir. Etkilenmiş çocukların %1 kadarında koryon villus biyopsisi ile yanlış negatiflik olabilmektedir¹². Bunun yanında yanlış pozitif sonuçlar da bildirilmiştir¹.

NKH spesifik bir tedavisi henüz yoktur. Dekstrometorfan ve sodyum benzoat ile başarılı ve kısmi başarılı sonuçlar bildirilmiştir^{14,15}. Sodyum benzoat ile erken dönemde başlanması ile yaşam kalitesinin düzeldiği, nöbetlerin azaldığı, güçsüzlüğün azaldığı ancak mental retardasyon gelişimini engellemediği tespit edilmiştir^{14,15}. Bizim hastamızda dekstrometorfan ve sodyum benzoat tedavilerine rağmen hastanın nöbetlerinde azalma olmamış ve giderek kliniği kötüleşerek solunum yetmezliği nedeniyle ölmüştür.

Sonuç olarak nedeni açıklanamayan hipotoni, miyoklonik nöbet ve solunum yetmezliği olan yenidoğanlar metabolik hastalık yönünden değerlendirilmelidir. Özellikle asidoz ve alkolozu olmayan hastalarda NKH ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Yüksek klinik şüphe durumunda başlangıç testleri normal olan hastalarda tekrarlayan metabolik taramalar yapılmalıdır. NKH tespit edilmesi halinde ailelere genetik danışmanlık verilmeli, sonraki gebeliklerde etkin bir prenatal takip yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hamosh A, Maher JF, Bellus GA, Rasmussen SA, Johnston MV. Long-term use of high-dose benzoate and dextromethorphan for the treatment of nonketotic hyperglycinemia. *J Pediatr.* 1998;132:709-13.
2. von WL, Simila S, Saukkonen AL, Koivisto M. Failure of strychnine treatment during the neonatal period in three Finnish children with nonketotic hyperglycinemia. *Pediatrics.* 1980;65:1166-9.
3. Boneh A, Korman SH, Sato K, et al. A single nucleotide substitution that abolishes the initiator methionine codon of the GLDC gene is prevalent among patients with glycine encephalopathy in Jerusalem. *J Hum Genet.* 2005;50:230-4.
4. Balfe BE. A survey of group practice in the United States, 1965. *Public Health Rep.* 1969;84:597-603.
5. Rezvani I. Defects in metabolism of aminoacids. *Nelson textbook of pediatrics.* In: Kliegman RM BRJHSB, editor. Philadelphia: Saunders. 2007;549-50.
6. Schutgens RB, Ket JL, Hayasaka K, Tada K. Non-ketotic hyperglycinaemia due to a deficiency of T-protein in the glycine cleavage system in liver and brain. *J Inherit Metab Dis.* 1986;9:208-14.
7. Cataltepe S, van Marter LJ, Kozakewich H, Wessel DL, Lee PJ, Levy HL. Pulmonary hypertension associated with nonketotic hyperglycinaemia. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23:137-44.
8. Van Hove JL, Kishnani PS, Demaerel P, et al. Acute hydrocephalus in nonketotic hyperglycemia. *Neurology.* 2000;54:754-6.

9. Chung B. Non-ketotic Hyperglycinaemia: A Case Report and Review on Treatment. *HK J Paediatr (New Series)*. 2002;152-6.
10. Tastekin A . Rare case of neonatal hypotonia: Neonatal Nonketotic Hyperglycinemia. *Turk J Med. Sci* 2002;32:73-5.
11. Tan ES, Wiley V, Carpenter K, Wilcken B. Non-ketotic hyperglycinemia is usually not detectable by tandem mass spectrometry newborn screening. *Mol Genet Metab*. 2007;90:446-8.
12. 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 hyperglycinaemia (NKH) leading to false negative prenatal diagnoses. *Prenat Diagn*. 2000;20:367-70.
13. Kure S, Rolland MO, Leisti J, et al. Prenatal diagnosis of non-ketotic hyperglycinaemia: enzymatic diagnosis in 28 families and DNA diagnosis detecting prevalent Finnish and Israeli-Arab mutations. *Prenat Diagn*. 1999;19:717-20.
14. Hamosh A, McDonald JW, Valle D, Francomano CA, Niedermeyer E, Johnston MV. Dextromethorphan and high-dose benzoate therapy for nonketotic hyperglycinemia in an infant. *J Pediatr*. 1992;121:131-5.
15. Zammarchi E, Donati MA, Ciani F, Pasquini E, Pela I, Fiorini P. Failure of early dextromethorphan and sodium benzoate therapy in an infant with nonketotic hyperglycinemia. *Neuropediatrics*. 1994;25:274-6.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Eren Çağan
Gaziantep Çocuk Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
GAZİANTEP
E-mail: erencagan@gmail.com

Geliş tarihi/Received on : 15.04.2015

Kabul tarihi/Accepted on: 28.05.2015