

NEONATAL NONKETOTİK HİPERGLİSİNEMİ

NEONATAL NONKETOTIC HYPERGLYCINEMIA

Abdullah KURT¹, Yaşar DOĞAN², İsmail ŞENGÜL³, Ayşegül Neşe ÇITAK KURT⁴,
Saadet AKARSU², A.Denizmen AYGÜN²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, ANKARA

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ELAZIĞ

³Özel Lokman Hekim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, ANKARA

⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Bu çalışmada akraba evliliğinden (olan anne babadan- çıkarılacak) doğan, (artmış-çıkarılacak) serum ve beyin omurilik sıvısı glisin düzeylerinde yükseklik ile tanı konulan nonketotik hiperglisinemili bir yenidoğan sunuldu. Hipotoni, emme güçlüğü, konvülsiyon ya da sepsis kuşkusu olan yenidoğanlarda doğumda sağlıklı olsalar bile, özellikle akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde, doğumsal metabolizma hastalıkları daima akıldan tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Nonketotik, hiperglisinemi, yenidoğan, glisin.

Yazışma Adresi:

Dr. Abdullah KURT

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Neonatoloji Bilim Dalı,
06490 ANKARA

e-posta: drabdullahkurt@yahoo.com

ABSTRACT

In this study; a neonate born to consanguineous parents who was diagnosed as nonketotic hyperglycinemia due to high plasma and cerebrospinal fluid glycine levels is presented. In newborns presenting with hypotonia, poor feeding, seizures and/or suspected sepsis, although healthy in the delivery, inherited metabolic disorders must be investigated especially in our country because of the high rate of consanguineous marriages.

Key Words: Nonketotic, hyperglycinemia, newborn, glycine.

GİRİŞ

Nonketotik hiperglisinemi (NKH), otozomal resesif geçişli bir hastalık olup mitokondriyal glisin parçalayıcı “cleaving” enzim kompleksi aktivite eksikliği ile birliktedir. Neonatal, infantil, geç başlangıçlı ve geçici olmak üzere dört tipi vardır. En sık görülen neonatal tip olup enzim aktivitesi sıfıra yakındır. Yenidoğanlarda emme güçlüğü, beslenme bozukluğu, letarji ve derin hipotoni gibi klinik bulgular yaşamın ilk günlerinde (6 saat ile 8 gün arasında) sıklıkla görülür. Bu bulgular hızla ilerleyerek derin koma, apne ve ölüme neden olabilir (1).

Metabolik asidoz, ısrarlı kusmalar, bilinç değişiklikleri, nöbet, gelişme geriliği, hipoglisemi doğumsal metabolik bozukluklarda sık görülen semptom ve bulgulardır. Yenidoğan döneminde klinik bulgular genellikle özgül değildir ve sepsisli bebeklerde görülen bulgularla ko-

layca karışabilir (2). Burada yenidoğan ünitesine sepsis kuşkusu ile sevk edilen ve yatırılan nonketotik hiperglisinemili bir yenidoğan olgu sunuldu.

OLGU SUNUMU

29 yaşındaki annenin 4. gebeliğinden 4. canlı doğum olarak miadında normal spontan vajinal yol ile hastanede doğan, doğar doğmaz ağlayan, morarması olmayan iki günlük erkek bebek doğum sonrası ikinci günde emmesinde azalma, sürekli uyku halinin olması üzerine başvurdukları sağlık kuruluşundan kliniğimize sepsis ön tanısı ile sevk edildi. Anne-baba arasında ikinci dereceden akrabalık olan hastanın soy geçmişinde benzer yakınmalarla doğum sonrası 4. ve 7. günlerde kaybedilen iki kardeş ölüm öyküsü vardı. Hastanın fizik muayenesinde ve laboratuvar incelemelerinde enfeksiyonu düşün-

dürececek bir bulguya rastlanmadı. İzlemin ilk saatlerinde spontan solunumu yetersizleşen hasta mekanik ventilatör desteğine alındı. Kan gazları ve diğer biyokimyasal değerleri normal idi. Doğumsal metabolik hastalıklar açısından yapılan tarama testlerinde, serum glisin 1921.8 µmol/L, BOS glisin 227.1 µmol/L ve BOS-serum glisin oranı 0.11 olarak bulundu. Olgu serum ve beyin omurilik sıvısı (BOS) glisin düzeylerinin yüksek olması nedeni ile nonketotik hiperglisinemi olarak değerlendirildi ve hastaya sodyum benzoat tedavisi başlandı. Ancak hasta izleminin 13. gününde kaybedildi.

TARTIŞMA

Nonketotik hiperglisinemi serum, idrar ve özellikle de BOS'da glisin düzeyinin yükselmesi ile karakterize otozomal resesif geçişli bir bozukluktur (3). Doğumsal metabolik hastalıklar, erken neonatal dönemde genellikle herhangi bir klinik bulgu vermemesine karşın, NKH'nin neonatal formu letarji, beslenme sorunları, konvülsiyon ve kusma gibi semptom ve bulgularla doğumdan sonraki ilk saatlerde klinik bulgu verebilir ve bu belirtiler hızla ilerleyerek hipotoni, yenidoğan reflekslerinin kaybı, miyoklonik nöbetler, apne hatta neonatal dönemde koma ile sonuçlanabilir (2,4). Destekleyici tedavilere karşın etkilenmiş hastaların çoğu neonatal dönemde veya yaşamın ilk bir yılı içinde kaybedilir (2, 4). Bunlar arasında yaşamını sürdürenlerin bir kısmında ise psikomotor gerilik ve dirençli epileptik bozukluklar (miyoklonik ve/veya grand mal nöbetler) görülür (1).

Nonketotik hiperglisineminin patofizyolojisi genellikle doğum sonrası yüksek glisin düzeylerinin beyindeki reseptörleri üzerine olan etkisiyle açıklanmaya çalışılmıştır (5). Beyin sapında inhibitör glisin reseptörleri vardır ve erken postnatal solunum zorluklarından sorumlu olduğuna inanılan glisinle bu reseptörlerin beyin sapında etkileşimi söz konusudur (5). Hastalığın uzun dönem patofizyolojisinden genellikle yüksek beyin glisin seviyeleri ile serebral korteksteki eksitatör N methyl-D-aspartate (NMDA) reseptörlerinin etkileşimi sorumlu tutulmaktadır (5).

Nonketotik hiperglisinemide BOS glisin seviyeleri ve BOS-serum glisin oranlarının, ketotik hiperglisinemilerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görülür. Nonketotik hiperglisinemide sodyum benzoat veya diğer terapotik yaklaşımlar plazma glisin seviyesini düşürse bile BOS/serum glisin oranını değiştirememektedir (3,6). 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 (1,7).

Nonketotik hiperglisinemide mitokondriyal glisin parçalayıcı enzim kompleksinin aktivite eksikliğine bağlı olarak glisinin santral sinir sisteminde birikmesi sonucu oluşan zararlı etkileri çeşitli tedavi yöntemleri ile tedavi edilmeye çalışılmıştır (1). Destekleyici tedavilerin yanısıra sodyum benzoat, ketamin, ve/veya dekstrometorfan gibi NMDA reseptör antagonistleri ile hem serum hem de BOS glisin düzeylerinin düşürülmesi ile beyin hasarlanmasının önlenmesi hedeflenmiştir. Bu tedavilerle hastalarda bazı olumlu sonuçlar bildirilse de NKH'nin uzun dönem nörolojik komplikasyonlarını önleyemediği ve oluşan hasarların da geriye döndürülmesinde etkilerinin olmadığı bildirilmiştir (8-11).

İpek ve ark. anne-baba arasında akrabalık öyküsü olan, uyku hali ve emmeme şikayetleri ile getirilen biri üç diğeri iki günlük olan iki NKH'li yenidoğan tanımlamışlardır (7). Başlangıç bulguları hızla ilerleyerek mekanik ventilasyon desteği de sağlanan olguların, sırasıyla yaşamlarının 13. ve 7. günlerinde kaybedildiği bildirilmiştir. Hastalarda serum ve BOS 'da yüksek glisin düzeyleri ve BOS-serum glisin düzeyleri oranı her iki bebekte de 0.21 olarak saptanmıştır (7). Tekinalp ve ark. dirençli nöbetler, beslenme zorluğu, hipotoni yakınmaları ile yenidoğan döneminde kardeş ölüm öyküsü olan başka bir NKH'li yenidoğan tanımlamışlardır (12). Yaşamının birinci gününde tonik klonik nöbetler, hıçkırık yakınması ile başvuran bu olguda, serum glisin düze-

yi 1949 $\mu\text{mol/L}$, BOS glisin seviyesi 415.5 $\mu\text{mol/L}$ ve BOS-serum glisin oranı da 0.11 olarak bildirilmiştir. Olgunun ağızdan sodyum benzoat ve folik asit tedavisi verilerek, ayaktan izlenmek üzere taburcu edildiği bildirilmiştir. Bu sunumda bildirilen olgunun klinik ve laboratuvar bulguları literatürde bildirilen diğer NKH'li olgularla benzerlik gösteriyordu.

Korman ve ark. tanımladıkları iki NKH'li hastadan birinde uzun dönem tedavi sonuçlarını da bildirmişlerdir (13). Yaşamının ikinci gününde beslenme zorluğu ve hıçkırık yakınması ile başvuran olgunun muayenesinde hipoaktif, letarjik ve hipotonik olduğu saptanmış, serum glisin 1327 $\mu\text{mol/L}$, BOS glisin 217 $\mu\text{mol/L}$ ve BOS-serum glisin oranını 0.16 olarak bildirmişlerdir (13). Olgunun kranial tomografisinde corpus kallozum agenezisi tanımlanarak yaşamının dördüncü gününde kaybedildiği bildirilmiştir. Prenatal tanı yapılmasına karşın anne ve babası tarafından doğumuna izin verilen diğer olgu uzun süre sodyum benzoat ve ketamin ile tedavi edilerek sonuçları bildirilmiştir. Doğumda BOS glisin 99 $\mu\text{mol/L}$, serum glisin 309 $\mu\text{mol/L}$ ve BOS-serum glisin oranını 0.32 olan olgunun beşinci ayında BOS glisin 91 $\mu\text{mol/L}$, serum glisin 596 $\mu\text{mol/L}$ ve BOS-serum glisin oranını 0.15 olarak bulunmuştur. Onyedinci günde ağızdan tedavi ile taburcu edilen hastanın ilk beş aylık izleminde, nöromotor gelişiminde gerilik yanı sıra genaralize nöbetlerinin devam ettiği, elektroensefalogramda burst supresyon, manyetik rezonans spektroskopisinde beyin dokusunda artmış glisin içeriği ve lateral ventrikülde koroid pleksus kisti olduğu bildirilmiştir. Sonuçta yaşamının beşinci ayında dirençli konvülsiyonları nedeni ile yeniden hastaneye kabul edilen hastanın yapılan kranial görüntülemesinde yaygın beyin atrofisi saptanmıştır. Yaşamının onbirinci ayında yapılan muayenesinde, trunkal hipotoni, alt ekstremitte spastisitesi ve klonusu, epizodik miyoklonik jerkler ve şiddetli psikomotor retardasyon tanımlanmıştır. Korman ve ark. uygulanan ilaç tedavisi ile NKH'nin başlangıç klinik bulgularının şiddetini azaltmada erken neonatal dönemde faydalı olabileceği ancak hastalığın uzun dönem sonuçlarından sorumlu olan beyin hasarını önlemediğini bildirmişlerdir (13). Bunun nedeni olarak da glisinin özellikle prenatal ve/veya postnatal

dönemde oluşturduğu geri dönüşümsüz hasarlanma olduğunu ileri sürmüşlerdir. Lu ve ark. intrakranial kanaması olan iki hastada NKH tanımlamışlardır (14). Benzer şekilde, olgulara uygulanan sodyum benzoat ve dekstrometorfan gibi NMDA reseptör antagonistleri ile tedavinin hastalığın erken döneminde bazı faydaları olduğunu ancak serum ve BOS glisin düzeylerinin beyindeki yıkıcı etkilerini önleyemeyeceğini bildirmişlerdir. Dekstrometorfan bulunamadığından sadece sodyum benzoat ve destekleyici tedavi uygulanan olgumuzda, ilaç verildiği dönemde herhangi bir klinik iyileşme ya da semptomlarda herhangi bir düzelme gözlenmedi. Eşlik eden herhangi bir santral sinir sistemi patolojisi saptanmadı.

SONUÇ

Akraba evliliği öyküsü ve özellikle soy geçmişinde metabolik hastalık kuşkusu olan ailelere, bazı metabolik hastalıkların ileride önlenemeyen sonuçlarının olması nedeni ile, prenatal tanı yapılarak bilgilendirilmesi uygun olacaktır. Doğumda sıklıkla sağlıklı görünen ancak ilerleyen saatlerde açıklanamayan nedenlerle aktivitesinde ve emmesinde azalma olan bebeklerde nonketotik hiperglisinemi gibi metabolik hastalıkların olabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Rezvani I. Defects in Metabolism of Amino Acids. Behrman ER, Kliegman MR, Jenson BH, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2007:529-67.
2. Rezvani I. An Approach to Inborn Errors of Metabolism. Behrman ER, Kliegman MR, Jenson BH, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2007: 527-9.
3. Tada K, Hayasaka K. Nonketotic hyperglycinemia: clinical and biochemical aspects. Eur J Pediatr 1987;146(3):221-7.
4. Tada K. Nonketotic hyperglycinemia: clinical and metabolic aspects. Enzyme 1987;38(1-4):27-35.
5. Applegarth DA, Toone JR. Glycine encephalopathy (nonketotic hyperglycinemia): comments and speculations. Am J Med Genet A 2006;15;140(2):186-8.
6. Gitzelmann R, Steinmann B. Clinical and therapeutic aspects of non ketotic hyperglycinemia. J Inher Metab Dis 1982;5(2):113-6.

7. İpek İÖ, Atay E, Duras G, Bozaykut A. Neonatal nonketotik hiperглиsinemi. *Türk Pediatri Arşivi* 2004;39(3):129-31.
8. 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(4):709-13.
9. Ohya Y, Ochi N, Mizutani N, Hayakawa C, Watanabe K. Nonketotic hyperglycinemia: treatment with NMDA antagonist and consideration of neuropathogenesis. *Pediatr Neurol* 1991;7(1):65-8.
10. Boneh A, Degani Y, Harari M. Prognostic clues and outcome, of early treatment of nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol* 1996;15(2):137-41.
11. Deutsch SI, Rosse RB, Mastropaolo J. Current status of NMDA antagonist interventions in the treatment of nonketotic hyperglycinemia. *Clin Neuropharmacol* 1998;21(2):71-9.
12. Tekinalp G, Coskun T, Oran O, Ozalp I, Figen G, Ergin H. Nonketotic hyperglycinemia in a newborn infant. *Turk J Pediatr* 1995;37(1):57-60.
13. Korman SH, Wexler ID, Gutman A, Rolland MO, Kanno J, Kure S. Treatment from birth of nonketotic hyperglycinemia due to a novel GLDC mutation. *Ann Neurol* 2006;59(2):411-5.
14. Lu FL, Wang PJ, Hwu WL, Tsou Yau KI, Wang TR. Neonatal type of nonketotihyperglycinemia. *Pediatr Neurol* 1999;20(4):295-300.