

Non-Ketotik Hiperglisinemi: Vaka Sunumu

Mehmet MUTLU *, Yakup ASLAN *, Berna SAYGIN *

Non-Ketotik Hiperglisinemi: Vaka Sunumu

On sekiz günlük erkek bebek; hareketlerinde azlık, emme, havale geçirme ve ciddi apne nedeni ile ünitemize sevk edildi. Alınan öyküsünden, yakınmaların üç günlük iken başladığı öğrenildi. Laboratuvar analizlerinde; amonyak yüksekliği, hipoglisemi, ketozis ve asidoz gibi metabolik hastalığı düşündürülen bulgular gözlenmedi. Tandem mass spektrometrik incelemesinde, plazma glisin seviyesinin yüksek olduğu saptandı. Beyin omurilik sıvısı/plazma glisin oranı 0.115 idi. Hastaya non-ketotik hiperglisinemi tanısı konuldu. Bu vaka, ender görülen ve rutin tarama testleri ile tanınması güç olan non-ketotik hiperglisineminin tanı ve tedavi yaklaşımlarını vurgulamak amacı ile rapor edildi.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, non-ketotik hiperglisinemi, metabolik hastalık

Çocuk Dergisi 2011; 11(1):29-31

Non-Ketotic Hyperglycinaemia: A Case Report

A 18-day-old male infant was referred to our neonatal intensive care unit with complaints of hypotonia, poor feeding, seizure and serious apnea. Medical history revealed that these complaints had begun at the third postnatal day after an asymptomatic period. Hyperammonemia, hypoglycemia, acidosis and ketosis were not revealed by laboratory examinations. High plasma glycine level was measured in Tandem mass spectrometric study. Cerebrospinal fluid / plasma glycine ratio was 0.115. The neonate was diagnosed as non-ketotic hyperglycinaemia. This case was reported in order to emphasize the diagnostic and treatment approaches for non-ketotic hyperglycinaemia, a rare disorder of which diagnosis is difficult to make with routine screening tests.

Key words: Neonate, non-ketotic hyperglycinaemia, inborn errors of metabolism

J Child 2011; 11(1):29-31

Non-Ketotik Hiperglisinemi (NKH) glisin metabolizmasında rol alan enzim sistemindeki eksiklik sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtmı, serum, beyin Omurilik Sıvısı (BOS) ve idrarda glisin artışı ile karakterize, 250,000 canlı yenidoğandan birinde görülen ender bir metabolik hastalıktır ⁽¹⁾. Yenidoğan döneminde bulgu veren formunda; doğum sonrası 6 saat ile 8 gün arasında değişen semptomsuz bir periyodu takiben emme güçlüğü, apne, hıçkırık, zayıf ağlama, yaygın hipotoni, letarji ve havale ile karakterize ensefalopati tablosu gelişir ⁽²⁾. NKH'de tanı; klinik ve laboratuvar bulguları, beyin veya karaciğerde enzim tayini veya enzimle ilgili mutasyonun gösterilmesi ile konulur ⁽²⁾.

Bu vaka sunumunda, özellikle akılda tutulmadığında tanısı güç konulan NKH'nin tanı ve tedavi yaklaşımlarına ve ülkemiz açısından Doğumsal Metabolik

Hastalıkların (DMH) önemine vurgu yapılmak amaçlanmıştır.

VAKA SUNUMU

On sekiz günlük erkek bebek; emmeme, hareketlerinde azlık, havale geçirme ve ciddi apne atakları nedeni ile yenidoğan yoğunbakım ünitemize getirildi. Öyküsünden; miadında, 2,800 g ağırlığında ve C/S ile doğduğu, postnatal üçüncü gününde hareketlerinde azalma ve emmesinde zayıflama başladığı, bu yakınmalarla götürüldüğü sağlık kurumunda yatırılarak izleme alındığı, dördüncü gününde ciddi apne atakları ve respiratuar asidozu geliştiği ve entübe edilerek Mekanik Ventilasyon (MV) desteği uygulandığı, yedinci gününde ise miyoklonik nöbetlerinin başlaması üzerine ünitemize sevk edildiği öğrenildi. Soygeçmişinde; anne baba arasında birinci derece kuzen evliliği (hala-dayı çocukları) bulunan bebeğin aile ve akrabalarında benzer hastalık öyküsü yoktu.

Başvuru anında yapılan fizik muayenesinde; letarjik, hipotonik ve solunum yetmezliği nedeni ile entübe

Alındığı tarih: 11.08.2010

Kabul tarihi: 05.01.2011

* Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Mehmet Mutlu, Karadeniz Teknik Üniversitesi Pediatri Anabilim Dalı, Trabzon

e-posta: drmehmetmutlu38@hotmail.com

halde yapay olarak solutulan bebeğin, yenidoğan refleksleri alınamıyordu, derin tendon refleksleri ise hiperaktifti. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde; arteriyel kan gazları normal olan hastanın idrarında keton ve redükta madde negatifti. Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, amonyak, ürik asit, böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri normaldi. Hastanın infeksiyon parametreleri negatif olup, kültürlerinde üreme saptanmadı. Doğumsal metabolik hastalıklar açısından Tandem mass spektrometre ile yapılan çalışmada serum glisin düzeyi 1373 µMol/L (normal düzeyi: 106-551 µMol/L) olarak saptandı. HPLC (high performance liquid chromatography) tekniği ile BOS ve plazmadan eşzamanlı olarak çalışılan glisin düzeyleri sırası ile 126.2 µMol/L (3-21) ve 1097.9 µMol/L olarak belirlendi ve BOS/Plazma glisin düzeyleri oranı 0,115 olarak hesaplandı.

Beyin MRG’de miyelinizasyonda gerilik, elektroensefalografik incelemede (EEG) ise; multifokal keskin diken dalgalar tespit edildi.

Bu bulgularla NKH tanısı konulan hastaya; proteinden kısıtlı diyet, ursodeoksikolik asit, piridoksin, folik asit, sodyum benzoat, ketamin ve dextrometorfan tedavileri başlandı. Başlangıçta solunum yetmezliği nedeni ile MV desteği sağlanan hastanın izleminde bu gereksinim ortadan kalktı ve spontan solunumu başladı. Başlangıçta görülen konvülsiyonları kaybolmasına rağmen, hipotonisinde belirgin bir düzelme gözlenmedi.

Olası gelecek gebeliklerinde prenatal tanı ve genetik danışma için gereken bilgilendirme yapıldı. Hasta, yatışının 26. gününde ve postnatal yaşı 44 gün iken gerekli ilaçlarla taburcu edildi. Ayaktan takip önerilen hastanın altı aylıkken pnömoniden öldüğü öğrenildi.

TARTIŞMA

Akraba evliliğinin yüksek olduğu ülkemizde DMH’ların görülme sıklığı fazladır. Yenidoğan döneminde bazı metabolik hastalıklar, yaşamı tehdit eden ensefalopati tablosu ile kendini gösterir⁽³⁾. Bu durum, santral sinir sistemine toksik etkisi olan ara metabolitlerin birikmesine bağlıdır. İntrauterin dönemde bu

ara metabolitler plasenta aracılığıyla anneye geçerek metabolize olduğu için fetüs toksik etkiye maruz kalmaz. Ancak, doğum sonrası plasentanın devre dışı kalması ile asemptomatik bir periyodu takiben emme, letarji, hipo veya hipertoni ve konvülsiyon gibi ensefalopati bulguları gelişmeye başlar. DMH’ların büyük çoğunluğu otozomal resesif olduğu için, anne baba arasında akraba evliliğinin bulunması tanı için önemli bir ipucudur. Doğum sonrası ilk iki gün normal olan hastamızın üçüncü günden itibaren giderek artan bir ensefalopati tablosu geliştirmesi ve anne babanın hala-dayı çocukları olması öncelikle DMH tablosunu düşündürdü.

Yenidoğan döneminde ensefalopati ile seyreden DMH’lar kan gazı durumuna göre üç gruba ayrılabilir. Üre siklusu enzim defektleri respiratuar alkaloz geliştiren, organik asidemiler ve akçaağaç şurubu hastalığı gibi aminoasit metabolizması bozuklukları metabolik asidoz geliştiren, NKH ve molibden kofaktör eksikliği gibi metabolik hastalıklar ise kan gazı değişikliği geliştirmeyen metabolik hastalıkların en iyi bilinen örnekleridir⁽³⁾. Hastamız, kan gazı değişikliği olmaksızın ensefalopati geliştirmişti. Bu klinik tabloyu oluşturabilecek DMH’lardan biri olan molibden kofaktör eksikliğinde ürik asit düzeyleri düşüktür. Hastamızda ürik asit düzeyi normal olduğu için bu tanı düşünülmeyi, BOS ve kan örneklerinde glisin yüksekliği saptandığı için hiperglisinemi düşünüldü.

Hiperglisineminin ketotik ve nonketotik olarak iki tipi mevcuttur⁽⁴⁾. Ketotik tip, ketoasidoz tablosu ile birlikte ve organik asidemilere sekonder olarak gelişir. NKH ise; keton negatif ve asidozun bulunmadığı bir klinik tablo olup, glisin metabolizmasında rol oynayan 4 komponentten oluşan enzim kompleksinin herhangi birisinde meydana gelen mutasyon ile ilişkilidir⁽⁵⁾. Semptomların başlama zamanına göre neonatal, infantil, geç başlangıçlı ve geçici tip olmak üzere dört formu vardır.

Neonatal tip, en sık görülen ve en ağır seyreden NKH tipidir. Bu formda enzim aktivitesi sıfıra yakındır. NKH kesin tanısı; moleküler düzeyde mutasyonun gösterilmesi veya enzim aktivitesinin düşüklüğü ile konabilir. Enzim düzeyinin saptanamadığı durumlarda; klinik bulguların varlığına rağmen, rutin metabolik tarama testlerinde belirgin bulgunun görülmemesi ve BOS/plazma glisin oranının 0.08’den büyük olma-

sı ile konulur⁽²⁾. Hastamızda klinik bulgular var olmasına ve rutin testler normal olmasına rağmen, BOS/plazma glisin oranı 0.115 olarak saptandı. Enzim yayını yapılamayan hastaya bu bulgularla NKH tanısı konuldu. Ayrıca koryon villus biyopsi örneklerinden enzim aktivitesinin ölçülmesi ile prenatal tanı konulabilir⁽⁶⁾.

Non-ketotik hiperglisinemi vakalarının beyin MRG'sinde myelinizasyonda gerilik başta olmak üzere çeşitli santral sinir sistemi patolojileri görülebilir⁽⁷⁾. EEG'de ise "burst-supresyon" veya multifokal keskin diken dalgalar görülür⁽⁸⁾. Bu bulgular NKH'ye özgü değildir, ancak var olması tanıyı destekleyicidir⁽⁹⁾. Hastamızda santral sinir sistemi anomalisi olmaksızın myelinizasyonda gerilik ve EEG'de multifokal keskin diken dalgalar gözlenmiştir.

Nonketotik hiperglisinemisinin özgün bir tedavisi yoktur. Destek tedavilerinde amaç, özellikle santral sinir sisteminde artmış olan glisin seviyesini düşürmektir. Sodyum benzoat, plazma glisin düzeylerini normal sınırlara düşürmede ve konvülsiyonları kontrol etmede etkili olabilir, böbreklerden de glisinin atılımını kolaylaştırır. Ancak, BOS glisin düzeylerine etkisi zayıftır^(2,8). Dekstrometorfan ve ketamin gibi NMDA reseptör antagonistlerinin kullanımı semptomları düzeltmede yardımcı olabilir⁽⁹⁾. Ursodeoksikolik asit, barsaktaki glisini bağlayarak safra ile atılımını artırabilir⁽⁸⁾. Yine, glisinin beyin hücreleri üzerindeki etkisini antagonize eden sitrikinin ve diazepam gibi ilaçlar bulguların düzelmesini sağlayabilir^(2,8). Glisinden fakir diyet, periton diyalizi, kan değişimi diğer destek tedavileridir. Vakamızda proteinden kısıtlı diyet, ursodeoksikolik asit, piridoksin, folik

asit, sodyum benzoat, ketamin ve dextrometorfan gibi tedavilerin uygulanması ile apne sıklığı ve konvülsiyonlarda belirgin düzelme ve genel durumda iyileşme sağlandı.

Sonuç olarak, akraba evliliklerinin sık olduğu ülkelerde, doğum sonrası belli bir süre iyilik halini takiben genel durumları bozulan tüm yenidoğanlarda metabolik hastalık düşünmeli, rutin metabolik tarama testleri normal olan metabolik hastalık şüpheli vakalarda ise NKH ekarte edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Tada K, Hayasaka K. Non-ketotic hyperglycemia: clinical and biochemical aspects. *Eur J Paediatr* 1987;146:221-7. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00716464> PMID:3297708
2. Rezvani I. Defects in metabolism of aminoacids. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF editors. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia, Saunders, 2007;549-50.
3. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998;102:E69. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.102.6.e69> PMID:9832597
4. Sehgal V, Ramji S. Nonketotic hyperglycinemia in a neonate. *Indian Pediatr* 1998;35:278-81. PMID:9707887
5. Kure S, Tada K, Narisawa K. Nonketotic hyperglycinemia: biochemical, molecular, and neurological aspects. *Jpn J Hum Genet* 1997;42:13-22. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02766917> PMID:9183995
6. İpek ÖI, Atay E, Duras G, Bozaykut A. Neonatal nonketotik hiperglisinemi. *Tur Ped Arş* 2004;39:129-31.
7. Shah DK, Tingay DG, Fink AM, Hunt RW, Dargaville PA. Magnetic resonance imaging in neonatal nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol* 2005;33:50-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2005.01.002> PMID:15993321
8. Chung BHY, Wong KY, Lee JSK, Lam BCC. Non-ketotic Hyperglycemia: A Case Report and Review on Treatment. *HK J Paediatr (New Series)* 2002;7:152-6.
9. Taştekin A, Örs R, Özkan B, Deniz O. Rare case of neonatal hypotonia: Neonatal Nonketotic Hyperglycinemia. *Turk J Med Sci* 2002;32:73-5.