

Neonatal Nonketotik Hiperglisinemi: İki Olgu Sunumu

Neonatal Nonketotic Hyperglycinemia: Report of Two Cases

**Yalçın Çelik, Selvi Gülaşi,
Aytuğ Atıcı, Mustafa Kömür*,
Ali Haydar Turhan, Ergül Bolat****

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Neonatoloji Bilim Dalı,
Mersin, Türkiye

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı,
Mersin, Türkiye

**Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Mersin, Türkiye

ÖZET

Giriş: Nonketotik hiperglisinemi glisin yıkımında meydana gelen bir bozukluk sonucunda gelişen otozomal resesif geçişli doğumsal bir metabolizma hastalığıdır.

Olgu 1: Üç günlük kız bebek morarmasının fark edilmesi üzerine bir devlet hastanesinin acil servisine götürülmüş ve yeniden canlandırma işlemlerinin uygulanmasının ardından hastaneye yatırılmıştı. Yedinci günde mekanik ventilasyon ihtiyacı devam eden bebek hastanemize sevk edildi. Doğum sırasında herhangi bir sorunu olmayan bebek, doğumdan sonra emmemişti. Soy geçmişinde anne ve baba arasında dördüncü derece akrabalık vardı. Bebek hipotonik ve letarjikti, yenidoğan refleksleri alınamıyordu. Hastanın uzun süren hıçkırıkları ve myoklonik konvülsiyonları vardı. Tam kan sayımı, biyokimyasal incelemeleri, tandem mass ve idrar organik asit incelemesi normaldi. Kraniyal magnetik rezonans görüntülemeye korpus kallosumda incleme saptandı. Elektroensefalografide baskılanma- boşalma görünümü izlendi. BOS glisin düzeyinin plazma glisin düzeyine oranı 0,32 idi. Bu bulgularla hastaya neonatal nonketotik hiperglisinemi tanısı kondu ve dekstrometorfan ve sodyum benzoat tedavisi başlandı.

Olgu 2: Bir devlet hastanesinde doğan erkek bebek, doğumdan sonra emmemesi ve morarması üzerine yenidoğan yoğunbakım ünitesine yatırılmıştı. İkinci gününde myoklonik konvülsiyonları gözlenmiş ve hastanemize sevk edilmişti. Soygeçmişinde anne ve baba arasında üçüncü derece akrabalık vardı. Bebek hipotonik ve letarjikti, yenidoğan refleksleri alınamıyordu. Tam kan sayımı, biyokimyasal incelemeleri, tandem mass ve idrar organik asit incelemesi normaldi. Kraniyal magnetik rezonans görüntülemeye korpus kallosum ince görünümdeydi. Kraniyal magnetik rezonans spektroskopide 3,56 ppm de glisin piki saptandı. BOS glisin düzeyinin plazma glisin düzeyine oranı 0,21 idi. Bu bulgularla hastaya neonatal nonketotik hiperglisinemi tanısı kondu ve dekstrometorfan ve sodyum benzoat tedavisi başlandı.

Tartışma: Her iki olgumuzda da olduğu gibi yenidoğan döneminde açıklanamayan hipotoni, konvülsiyon, letarji, koma durumunda neonatal nonketotik hiperglisinemi akla gelmelidir. (*Güncel Pediatri 2011; 9: 137-40*)

Anahtar kelimeler: Nonketotik hiperglisinemi, yenidoğan, ensefalopati

SUMMARY

Introduction: Nonketotic hyperglycinemia is an autosomal recessive disorder of glycine metabolism caused by a defect in the the glycine cleavage system.

Case 1: A 3-day-old female baby was admitted to emergency room of a public hospital due to cyanosis and was hospitalized after resuscitation. She was transferred to our hospital on the seventh day of mechanical ventilation. Her delivery was uneventful but she refused feeding after birth. Her parents were consanguineous with a fourth degree of relationship. She was hypotonic and lethargic and had unresponsive neonatal reflexes. She had persistent hiccups and myoclonic convulsions. Complete blood count, biochemical parameters, tandem mass and urinary organic acid analysis were within normal limits. Cranial magnetic resonance imaging showed a thin corpus callosum. Electroencephalographic monitoring revealed burst suppression pattern. The CSF- to-plasma glycine concentration ratio was 0.32. According to these findings, our patient was diagnosed as neonatal nonketotic hyperglycinemia and was treated with dextromethorphan and sodium benzoate.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Yalçın Çelik
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Neonatoloji Bilim Dalı
Mersin, Türkiye
Tel: +90 324 337 43 00
Faks: +90 324 337 43 05
E-posta: drycelik@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 03/11/2010

Kabul Tarihi/Accepted: 05/05/2011

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Case 2: A male baby, born at a public hospital, was admitted to newborn intensive care unit due to poor feeding and cyanosis. On the second day of life, myoclonic convulsions were observed and he was transferred to our hospital. Her parents were consanguineous with a third degree of relationship. He was hypotonic and lethargic and had unresponsive neonatal reflexes. Complete blood count, biochemical parameters, tandem mass and urinary organic acid analysis were within normal limits. Cranial magnetic resonance imaging showed a thin corpus callosum. Cranial magnetic resonance spectroscopy revealed an elevated glycine peak at 3.56 ppm. The CSF- to-plasma glycine concentration ratio was 0.21. According to these findings, our patient was diagnosed as neonatal nonketotic hyperglycinemia and was treated with dextromethorphan and sodium benzoate.

Conclusion: Nonketotic hyperglycinemia should be considered in newborns with unidentified hypotonia, convulsions, lethargy and coma. (*Journal of Current Pediatrics 2011; 9: 137-40*)

Key words: Nonketotic hyperglycinemia, newborn, encephalopathy

Giriş

Nonketotik hiperglisinemi (NKH) vücut sıvılarında, özellikle beyin omurilik sıvısında glisinini aşırı birikimi ile karakterize otozomal resesif geçişli doğumsal bir metabolik hastalıktır (1-5). Sıklığı 1: 60000 olarak bildirilmekle birlikte, bazı toplumlarda daha sık görülmektedir (2-3,6). Neonatal, infantil, geç başlangıçlı ve geçici olmak üzere başlıca dört tipi tanımlanmıştır (2). Neonatal şekli en ağır ve en sık görülen tiptir (7). Doğumdan sonraki ilk günlerde emmeme, hipotoni, letarji, apne görülür ve ardından koma gelişir. Çoğunlukla ölümle sonuçlanır (7). Bu yazıda oldukça ağır seyirli iki neonatal nonketotik hiperglisinemi (NKH) olgusu sunulmuştur.

Olgu 1

Üç günlük kız bebek morarmasının fark edilmesi üzerine bir devlet hastanesinin acil servisine götürülmüş ve yeniden canlandırma işlemlerinin uygulanmasının ardından hastaneye yatırılmıştı. Yedinci günde halen mekanik ventilasyon ihtiyacı devam eden bebek hastanemize sevk edildi. Özgeçmişinden 21 yaşındaki annenin birinci gebeliğinden hastanede, zamanında, vajinal yolla doğduğu öğrenildi. Doğum öncesi dönemde ve doğum sırasında herhangi bir sorunu olmayan bebek, doğum sonrasında emmemiş ve kaşıkla beslenilmeye çalışılmıştı. Soy geçmişinde anne ve baba arasında dördüncü derece akrabalık vardı ve bir erkek kuzeni 45 günlük iken bilinmeyen bir nedenle kaybedilmişti. Hastanın fiziksel incelemesinde vücut ağırlığı 3283gr 25-50 persentil, boyu 51cm 75 persentil ve baş çevresi 33cm 3-10 persentil idi. Bebek hipotonik ve letarjikti, yenidoğan refleksleri alınamıyordu. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Hastanın uzun süren hıçkırıkları dikkat çekiciydi, myoklonik konvülsiyonları mevcuttu, fenobarbital (20mg/kg) ve fenitoin (20mg/kg) tedavisi ile kontrol altına alınamadı, midazolam infüzyonu (0,06mg/kg/saat)

başlandı. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer ve böbrek işlev testleri, serum elektrolitleri, kan gazı, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, amonyak, laktat değerleri normal sınırlardaydı ve idrarda keton yoktu. Beyin omurilik sıvısında (BOS) hücre görülmedi, protein ve şeker normal düzeydeydi. Kan ve BOS kültürlerinde üreme olmadı. Kraniyal ultrasonografi normaldi, magnetik rezonans (MR) görüntülemeye korpus kallosumda incelleme dışında özellik yoktu. Elektroensefalografi (EEG) de baskılanma-boşalma görünümü (supresyon-burst) izlendi. Tandem mass ve idrar organik asit incelemesi normaldi. BOS, idrar ve plazmada glisin düzeyleri ileri derecede yüksek (sırasıyla 744, 23486, 2320 µmol/L), BOS glisin düzeyinin plazma glisin düzeyine oranı 0,32 idi. Bu bulgularla hastaya neonatal nonketotik hiperglisinemi tanısı kondu ve sodyum benzoat (500mg/kg/gün) ve dekstrometorfan (5mg/kg/gün) tedavileri başlandı. Bebek 44 günlük iken mekanik ventilatörden ayrıldı, bakım ve tedavisinin devamı için geldiği hastaneye geri gönderildi. Bebeğin üç aylık iken hastanede eksitus olduğu öğrenildi.

Olgu 2

Doğumdan sonra emmeyen ve morarması olan erkek bebek bir devlet hastanesinin yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılmış ve ikinci gününde myoklonik konvülsiyonlarının başlaması üzerine hastanemize sevk edilmişti. Özgeçmişinden 30 yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden zamanında, vajinal yolla doğduğu öğrenildi. Doğum öncesi dönemde ve doğum sırasında herhangi bir sorun olmamıştı. Soy geçmişinde anne ve baba arasında üçüncü derece akrabalık vardı. Hastanın fiziksel incelemesinde vücut ağırlığı 3354gr 25-50 persentil, boyu 48cm 10-25 persentil ve baş çevresi 35,5cm 50-75 persentil idi. Bebek hipotonik ve letarjikti, yenidoğan refleksleri alınamıyordu. Sol ayağında altıparmak vardı, diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Hastaya önce burundan havayoluna sürekli pozitif basınç uygulandı (nasal

continuous positive airway pressure-nCPAP); ancak sık apne gözlenmesi üzerine bebek entübe edilerek mekanik ventilasyon ile solunum desteği sağlandı. Klinik olarak ve sürekli amplitüd entegre EEG (aEEG) izleminde konvülsiyonlar görülmesi nedeniyle önce fenobarbital (20mg/kg) ardından fenitoin (20mg/kg) tedavisi başlandı ancak yanıt alınamayınca midazolam (0,06mg/kg/saat) infüzyonu yapıldı. Buna rağmen konvülsiyonları devam eden hastaya önce lidokain (6mg/kg/saat), ardından pentotal (2mg/kg/saat) başlanması gerekti. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer ve böbrek işlev testleri, serum elektrolitleri, kan gazı, CRP, prokalsitonin, amonyak, laktat değerleri normaldi ve idrarda keton yoktu. BOS'ta hücre görülmedi, protein ve şeker normal düzeydeydi. Kan ve BOS kültürlerinde üreme olmadı. Kraniyal MR de korpus kallosum ince görünümdeydi. MR spektroskopide 3.56 ppm de glisin piki saptandı. Tandem mass ve idrar organik asit incelemesi normaldi. BOS ve plazma glisin düzeyi yüksek (sırasıyla 74, 5, 356µmol/L), BOS glisin düzeyinin plazma glisin düzeyine oranı 0,21 idi. Bu bulgularla hastaya neonatal nonketotik hiperglisinemisi tanısı koyuldu; sodyum benzoat (500mg/kg/gün) ve dekstrometorfan (5mg/kg/gün) başlandı. Hastanın halen mekanik ventilasyon ihtiyacı devam etmektedir.

Tartışma

Glisin ensefalopatisi olarak da bilinen nonketotik hiperglisinemide mitokondride bulunan glisin parçalayıcı enzim sistemindeki bozukluk sonucunda vücut sıvılarında aşırı miktarda glisin birikir (1,5,8). Bu enzim sisteminde yer alan dört proteinden (P, T, H, L) herhangi birinin anormalliği hastalığa neden olabilir (1). Olguların yaklaşık %80'ininden dokuzuncu kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan P proteini genindeki mutasyon sorumludur (2,9). Merkezi sinir sisteminde aşırı miktarda biriken glisin; uyarıcı ve baskılayıcı glisin almaçlarını etkiler. Hipokampus, beyin korteksi ve beyincikte bulunan N-metil D-aspartat (NMDA) almaçlarının glisin tarafından aşırı uyarılması nöron ölümü ve dirençli konvülsiyonlara neden olurken, beyinsapı ve omurilikte bulunan baskılayıcı almaçların uyarılması hipotoni, apne ve hıçkırıklara neden olur (2,5,10-11).

Neonatal NKH'li vakalarda çoğu zaman gebelikte ve doğum sırasında herhangi bir sorun bulunmazken, doğumu takip eden ilk günlerde emmeme, hipotoni, apne, hıçkırık, myoklonik konvülsiyonlar ve koma gözlenir (1-2,6,10). Sık görülen apneler nedeniyle mekanik ventilasyon desteği gerekir. Bizim iki olgumuzun da gebelik dönemi ve doğum eylemi sorunsuz geçmişti, ancak doğumu takip eden saatler içinde hipotoni, emmeme, apne, myoklonik konvülsiyonlar başlamıştı ve mekanik ventilasyon

gereksinimi olmuştu. Birinci vakamızda sık olarak hıçkırık gözlenirken, ikinci vakamızda hıçkırık izlenmemişti.

NKH tanısı için glisin düzeyinde artışa neden olabilecek diğer metabolik hastalıklar özellikle organik asidemiler dışlanmalıdır (4,6). BOS glisin düzeyinin plazma glisin düzeyine oranının 0,08'in üzerinde olması NKH için tanı koydurucudur (2,6). Kesin tanı karaciğer biyopsisinde veya lenfosit kültüründe glisin yıkım aktivitesinin ölçülmesiyle konur, ancak bu inceleme çok az merkezde yapılabilmektedir (6). Bizim iki olgumuzda da idrarda keton yoktu ve idrar organik asit incelemesi normaldi. BOS glisinin plazma glisine oranı sırasıyla 0,32 ve 0,21 idi.

Doğum öncesi dönemde tanı koryon villus biyopsisi yapılarak glisin yıkım aktivitesinin ölçülmesi ile veya ailesel mutasyon biliniyor ise genetik incelemeyle konulabilir (2). Hastalarımızda enzim aktivitesi ölçümü ve genetik inceleme yapmak mümkün olmadı.

Kraniyal MR'de sıklıkla korpus kallosumda incelleme, hipoplazi veya agenezi bildirilmektedir (2,5,10). Korpus kallosum disgenezisi bulunan vakalarda klinik seyrin daha kötü olduğu bildirilmiştir (12). Her iki vakamızda da kraniyal MR'de korpus kallosumda incelleme saptandı. Son yıllarda MR spektroskopide 3,56 ppmde glisin pikinin saptanmasının NKH tanısını desteklediği bildirilmektedir (1,5,7) Yalnızca ikinci olgumuzda MR spektroskopi yapılabildi ve 3,56 ppm de glisin piki izlendi.

NKH'li olguların incelendiği bir seride EEG yapılan 58 olgudan 52'sinde (%90) EEG anormallikleri olduğu görülmüş ve bunlardan 17'sinde (%29) baskılanma-boşalma görünümü izlenmiştir (10). Bizim iki olgumuzda da EEG anormallikleri vardı, ancak sadece birinci olguda baskılanma- boşalma görünümü izlenmişti.

Tedavide glisin düzeyini düşürmek için sodyum benzoat, NMDA almaçlarının glisin ile aşırı uyarılmasını önlemek için NMDA almaç baskılayıcıları; dekstrometorfan veya ketamin kullanılabilir. Küçük bazı serilerde ketaminin mekanik ventilatörde kalış süresini azalttığı bildirilmiştir (6-7). Bu tedavilere karşın hastalık genellikle ağır seyredir ve ölümlerle sonuçlanır (6,7). Yaşayan birkaç olguda ise ağır sakatlıkların ve dirençli konvülsiyonların olduğu bildirilmiştir (2,13-15). Tedaviye karşın klinik seyrin bu derecede kötü olması, gebelik döneminde glisinin etkilerinin başladığını ve doğum sonrasında da devam ettiğini düşündürür (2). Biz her iki olgumuza da sodyum benzoat ve dekstrometorfan tedavileri uyguladık, ancak belirgin bir klinik yanıt elde edemedik.

Sonuç olarak, akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde yenidoğan döneminde açıklanamayan hipotoni, konvülsiyon, letarji, hıçkırık, koma durumunda neonatal nonketotik hiperglisinemisi akla gelmelidir. Hastaya genetik inceleme yapılması ve sonraki gebeliklerde doğum öncesi tanı şansının sağlanması önemlidir.

Kaynaklar

1. Manley BJ, Sokol J, Cheong JL. Intracerebral blood and MRS in neonatal nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol* 2010;42:219-22.
2. Rossi S, Daniele I, Bastrenta P, Mastrangelo M, Lista G. Early myoclonic encephalopathy and nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol* 2009;41:371-4.
3. Boneh A, Allan S, Mendelson D, Spriggs M, Gillam LH, Korman SH. Clinical, ethical and legal considerations in the treatment of newborns with non-ketotic hyperglycinaemia. *Mol Genet Metab* 2008;94:143-7.
4. Lang TF, Parr JR, Matthews EE, Gray RG, Bonham JR, Kay JD. Practical difficulties in the diagnosis of transient non-ketotic hyperglycinaemia. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:157-9.
5. Culjat M, Benjak V, Dasovic-Buljevic A, Ozretic D, Fumic K, Acquaviva C et al. Magnetic resonance findings in a neonate with nonketotic hyperglycinemia: case report. *J Comput Assist Tomogr* 2010;34:762-5.
6. Bhamkar RP, Colaco P. Neonatal nonketotic hyperglycinemia. *Indian J Pediatr* 2007;74:1124-6.
7. Demirel N, Bas AY, Zenciroglu A, Aydemir C, Kalkanoglu S, Coskun T. Neonatal non-ketotic hyperglycinemia: report of five cases. *Pediatr Int* 2008;50:121-3.
8. Dinopoulos A, Matsubara Y, Kure S. Atypical variants of nonketotic hyperglycinemia. *Mol Genet Metab* 2005;86:61-9.
9. Meyer S, Acquaviva C, Shamdeen MG, Haas D, Vianey-Saban C. A novel missense mutation in a neonate with nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol* 2010;43:363-7.
10. Hoover-Fong JE, Shah S, Van Hove JL, Applegarth D, Toone J, Hamosh A. Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients. *Neurology* 2004;63:1847-53.
11. Lu FL, Wang PJ, Hwu WL, Tsou Yau KI, Wang TR. Neonatal type of nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol* 1999;20:295-300.
12. Shah DK, Tingay DG, Fink AM, Hunt RW, Dargaville PA. Magnetic resonance imaging in neonatal nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol* 2005;33:50-2.
13. 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.
14. İpek İÖ, Atay E, Duras G, Bozaykut A. Neonatal nonketotik hiperglisinemi. *Tur Ped Ars* 2004;39:129-31.
15. Mastrangelo M, Canafoglia L, Franceschetti S, Oppezzo C, Mosca F, Menni F, et al. High-frequency rhythmic cortical myoclonus in a long-surviving patient with nonketotic hyperglycemia. *J Child Neurol* 2008;23:321-4.