

Hiperglicinemia não-cetótica: relato de caso

Non-ketotic hyperglycinemia: case report

Cristiana Matos Gonçalves¹; Adriene Gomes de Moraes²; Maria Elisabete Carvalho Rodrigues de Faria³

RESUMO

¹ Médica residente de Pediatria da FMT
² Preceptora da residência médica de Pediatria
³ Professora de Neuropediatria da FMT

A hiperglicinemia não-cetótica – desordem metabólica de caráter hereditário – caracteriza-se pelo aumento da glicina nos líquidos corporais, o que leva a manifestações neurológicas precoces e mais graves na forma neonatal. O relato deste caso na forma neonatal demonstra o quadro e a evolução clínica, as investigações e os exames complementares e os tratamentos adotados. Neste relato o neonato apresentou dificuldade de sucção, choro fraco e hipoatividade nas primeiras horas de vida, evoluindo com convulsões de difícil controle, apnéias de repetição e insuficiência respiratória com necessidade de assistência ventilatória, óbito aos cinco meses de idade. Justifica-se o relato pela raridade do caso e complexidade da doença, e pela importância do conhecimento para o diagnóstico precoce.

Palavras-chave: Hiperglicinemia não-Cetótica; Glicina; Recém-Nascido; Convulsões; Insuficiência Respiratória

ABSTRACT

Nonketotic hyperglycinemia – hereditary metabolic disorder – is characterized by the glycine increase in the corporal liquids, which leads to precocious neurological manifestations and more severe in the neonatal form. This case report on the neonatal form shows the picture and the clinical evolution, the investigation and complementary exams and the adopted treatments. In this report the newborn presented suction difficulty, weak cry and hypoactivity in the first hours of life, developing difficult control convulsions, apnea repetitions and breath insufficiency with need for ventilator aid, death at 5 months. The report is justified due to the case rarity and the disease complexity, as well as the knowledge relevance for the precocious diagnosis.

Key words: *Hyperglycinemia, Nonketotic; Glycine; Infant, Newborn; Seizures ; Respiratory insufficiency.*

INTRODUÇÃO

Em 1961, as formas de hiperglicinemia foram diferenciadas em forma cetótica e não-cetótica de caráter hereditário autossômico recessivo. Pouco tempo após foi descrita a alteração no sistema de clivagem da glicina levando ao acúmulo desta substância nos líquidos corporais.¹

Hiperglicinemia não-cetótica é uma doença metabólica, de caráter hereditário autossômico recessivo cuja forma mais grave é a neonatal. Esse distúrbio clínico é causado pela deficiência genética do sistema enzimático de clivagem da glicina no fígado e no cérebro, composto pelas proteínas P, H, T e L, a qual

Endereço para correspondência:
Adriene Gomes de Moraes
Rua Laurinha Pinto, 155/302
Bairro Varginha
Itajubá – MG
CEP 37501-068

leva ao acúmulo de glicina nos líquidos corporais, o que prejudica o sistema nervoso central devido à maior estimulação de receptores de glicina, inibitórios no cérebro e medula espinhal e excitatórios no cérebro.¹⁻⁵

As manifestações neurológicas são precoces (entre seis horas e oito dias após o nascimento) e incluem hipotonia, letargia, incapacidade de sucção e dificuldade alimentar, movimentos anormais como mioclonias, convulsões, distúrbios respiratórios e pode evoluir para coma, apnéia e morte. O diagnóstico é confirmado por achados laboratoriais: hiperglicinemia moderada a intensa, hiperglicinúria, elevação da glicina no líquido cefalorraquidiano, alta proporção entre a concentração no líquido e no plasma e pH sérico normal.^{1,2,6} Embora não tenha cura, o rápido e correto diagnóstico, a história familiar e o aconselhamento genético são importantes para alertar a investigação pré-natal em gestações subsequentes e contribuir para estabelecer a prevalência da doença, que até o momento é estimada em 1:250.000, já que muitos casos não são diagnosticados.^{1,3} A evolução da doença culmina com óbito na maioria dos casos nas primeiras semanas de vida e 30% na lactância, mesmo com tratamento adequado. Os que sobrevivem permanecem com convulsões intratáveis e retardo neuropsicomotor.^{2,7}

O objetivo deste trabalho é relatar o caso de um lactente com manifestações neurológicas desde as primeiras horas de vida, história e evolução clínica típicas da doença. Justifica-se pela raridade do caso e pela importância do conhecimento da enfermidade para o diagnóstico.

RELATO DO CASO

Lactente de cinco meses, sexo masculino, nascido de parto cesáreo indicado por distócia de posição e sofrimento fetal agudo, sem intercorrências pré-natais, pais não cosangüíneos, a termo, adequado para a idade gestacional, idade gestacional (pela data da última menstruação) de 40 semanas e cinco dias, Capurro 39 semanas e cinco dias, Apgar de primeiro e quinto minuto, oito e 10, respectivamente, tipagem sanguínea da criança e da mãe A positivo, peso ao nascimento 2.560 g, estatura 47 cm, perímetro cefálico 34 cm. Apresentou dificuldade de sucção nas primeiras horas de vida, com piora progressiva, choro fraco,

hipoatividade e icterícia detectada na 33ª terceira hora de vida, sem indicação para fototerapia, sem distúrbios metabólicos ou infecciosos comprovados por exames laboratoriais. Iniciada soroterapia e mantido o paciente em pausa alimentar devido a vômitos.

No terceiro dia de vida, iniciou movimentos clônicos de membros após estimulação, hipertonia de membros, hipotonia de tronco, hiporreflexia acentuada e foi colocado em fototerapia por 24 horas devido à progressão da icterícia. Apresentou crise convulsiva focal que se repetiu no quarto e 10º dia de vida, iniciado fenobarbital, realizadas punção líquórica, fundoscopia, ultra-sonografia transfontanela, tomografia computadorizada de crânio, sorologia para toxoplasmose, rubéola, citomegalovirose e sífilis, com resultados normais. Acompanhado por fonoaudióloga e fisioterapeuta.

Após nova crise convulsiva no 16º dia de vida, foi introduzida fenitoína, solicitada ressonância magnética de encéfalo, com resultado normal, e no 25º dia foi associado clonazepam e solicitada gasometria (pH 7,323; bicarbonato 25,9 mEq/L; excesso de base - 0,5 mEq/L; paO₂ 109,9 mmHg, paCO₂ 50,0 mmHg); urina tipo I e teste do pezinho Master normais.

No 32º dia de vida, apresentou episódio de apnéia com melhora espontânea, sem alterações infecciosas ou metabólicas comprovadas por exames laboratoriais e de imagem e foi mantido em incubadora com oxigênio e soroterapia.

No 35º dia de vida, foram solicitadas creatinofosfoquinase, creatinofosfoquinase MB, desidrogenase láctica, dosagem de lactato sérico e líquórico e biotinidase, com resultados normais. Fez-se eletroencefalograma, que mostrou traçado compatível com hirsarritmia, com supressão mais intensa no hemisfério cerebral direito. Iniciou-se piridoxina como teste terapêutico e acrescentou-se ácido valpróico. Após episódio de apnéia com cianose e bradicardia, foi feita intubação orotraqueal e mantido em ventilação pulmonar mecânica por quatro dias, com antibioticoterapia com ampicilina e amicacina para pneumonia aspirativa por 14 dias. Após extubação, teve apnéias frequentes, que melhoravam com aspiração e ventilação com pressão positiva, porém, no 41º de vida, foi recolocado em ventilação pulmonar mecânica por sete dias; suspenso ácido valpróico para posterior dosagem plasmática e líquórica de glicina.

Foi submetido à gastrostomia no 48º dia de vida e suspensos fenitoína e clonazepam, substituídos

por ácido valpróico. Repetiu crises convulsivas aos 53 de vida e introduziu-se nitrazepan.

No 62º dia de vida, o lactente recebeu alta hospitalar, mantendo mioclonias, aceitando dieta pela gastrostomia e com respiração regular, em uso de fenobarbital, ácido valpróico, nitrazepan, piridoxina, sulfato ferroso e vitamina A e D.

Confirmou-se hiperglicinemia não-cetótica após uma semana pelos exames: glicina líquórica 42,0 micromol/L; glicina plasmática 618,0 micromol/L. Suspenso ácido valpróico, iniciado benzoato de sódio e L-carnitina, mantido acompanhamento ambulatorial.

Esteve internado mais duas vezes por períodos prolongados devido a insuficiência respiratória e crises convulsivas.

Foi a óbito com cinco meses de vida e não foi submetido à necropsia.

DISCUSSÃO

Mais de 150 casos de hiperglicinemia não-cetótica foram descritos, porém sua prevalência é ainda desconhecida, já que muitos pacientes vão a óbito antes do diagnóstico, sendo, portanto, estimada em 1:250.000. No norte da Finlândia é de 1:12.000.^{1,2,3}

Em muitos casos o diagnóstico é considerado trauma perinatal, anóxia e hemorragia intracraniana e confirmada hiperglicinemia não-cetótica apenas após o óbito.¹

Essa doença metabólica de caráter hereditário autossômico recessivo, com manifestações neurológicas em consequência do aumento da glicina nos líquidos corporais, ocorre sem interferência no período gestacional, sem intercorrências perinatais, sem história de consanguinidade entre os pais e em alguns casos com história familiar prévia de óbito neonatal.^{1,2}

Nas primeiras horas de vida a criança parece normal, assintomática, evolui com hipotonia, letargia, hiporreflexia, convulsões e mioclonias que não respondem aos anticonvulsivantes, além de soluços, sucção débil com dificuldade de alimentação e insuficiência respiratória que exige suporte ventilatório.^{1,2,6}

A investigação exclui doenças infecciosas, musculares, pulmonares, cardíacas, além de outras doenças metabólicas como acidemia propiônica, metilamônica e isovalérica, com sintomatologia semelhante, neutropenia, trombocitopenia e acidose metabólica.⁶

Os exames básicos de sangue (hemograma, ionograma e glicemia), urina tipo I e fundoscopia apresentam resultados normais. Os exames de imagem: ultra-sonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética também exibiram resultados normais, podendo ocorrer em alguns casos hemorragia intracraniana e edema, atrofia cortical e deficiência de mielinização. A gasometria é importante para excluir acidose metabólica e os ácidos orgânicos são normais.^{1,2,6}

O diagnóstico é confirmado pela dosagem de glicina nos líquidos corporais, ocorrendo hiperglicinemia, hiperglicinúria, hiperglicinorraquia e alta proporção entre a concentração de glicina líquórica e no plasma. O eletroencefalograma mostra hipssaritmia. A biópsia hepática pode demonstrar a deficiência do sistema de clivagem da glicina e é usada para diferenciar a forma não-cetótica da forma cetótica.^{1,2,6}

O diagnóstico pré-natal é feito pela verificação da atividade enzimática nas vilosidades coriônicas, entre a oitava e a 16ª semana de gestação, e pode ser feito também pela análise de DNA.^{2,3}

O tratamento é baseado na dieta com restrição de glicina e serina, rico em vitaminas e minerais,^{1,6} administração de benzoato de sódio, L-carnitina e exsanguíneotransfusão, que não altera a evolução neurológica.⁷ A estricnina, dextrometorfano e diazepínicos contrabalançam o efeito da glicina nas células neuronais, mostrando alguns efeitos benéficos somente nos casos leves.

Estudos recentes têm mostrado melhora dos sintomas neurológicos e das alterações eletroencefalográficas com a associação do benzoato de sódio com ketamina, triptofano e dextrametorfano.^{2,7}

Embora agressivo (assistência ventilatória, exsanguíneotransfusão, diálise peritoneal associadas ao uso de medicações adequadas), o tratamento possibilita o aumento do tempo de vida, mas a morbidade permanece baixa.

A maioria dos pacientes vai a óbito nas primeiras semanas de vida, 30% na lactância e aqueles que sobrevivem apresentam retardo neuropsicomotor acentuado, distúrbios convulsivos intratáveis, espasticidade e microcefalia.^{2,7}

Mesmo com prognóstico ruim e resultado terapêutico insatisfatório, é essencial que o diagnóstico seja estabelecido rápida e corretamente para adequado acompanhamento clínico, informação e aconselhamento genético aos pais, para tornar possível diagnóstico em gestações subseqüentes.¹

REFERÊNCIAS

1. Holmqvist P, Polberger S. Neonatal nonketotic hyperglycinemia. Diagnoses and management in two cases. *Neuropediatrics*. 1985; 16(4):191-3.
2. Sehgal V, Ramji S. Nonketotic hyperglycinemia in a neonate. *Indian Pediatr*. 1998; 35(3): 278-81.
3. Tada K, Kure S, Takayanagi M, Kume A, Narisawa K. Non-Ketotic hyperglycinemia: a life-threatening disorder in the neonate. *Early Hum Dev*. 1992; 29(1-3):75-81.
4. Hiraga K, Kochi H, Hayasaka K, Kikuchi G, Nyhan WL. Defective glycine cleavage system in nonketotic hyperglycinemia. Occurrence of a less active glycine decarboxylase and an abnormal aminomethyl carrier protein. *J Clin Invest*. 1981; 68(2):525-34.
5. Van-Hove JL, Kishnani P, Muenzer J, Wenstrup RJ, Summar ML, Brummond MR *et al*. Benzoate therapy and carnitine deficiency in non-ketotic hyperglycinemia. *Am J Med Genet*. 1995; 59(4):444-53.
6. Koepp P, Groot CJ, Grüttner R, Rybak C. Clinical findings and therapeutic problems in non-ketotic hyperglycinemia. *Helv Paediatr Acta*. 1973; 28(5):459.
7. Behrman RE, Jenson HB, Klugman RM. *Tratado de pediatria*. 16ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.