

HIPERGLICINEMIA NÃO CETÓTICA

ESTUDO DE UM CASO

*M.V. MOURA-RIBEIRO **

*M.L. FERLIN ***

*R.A. GALLINA **

*C.A.R. FUNAYAMA **

*R.M.F. FERNANDES **

A hiperglicinemia não cetótica constitui um dos erros inatos do metabolismo que se manifestam por crises epilépticas de difícil controle desde os primeiros dias de vida em recém-nascidos hipotônicos. O defeito enzimático foi elucidado por Ando et al. em 1968¹. A ausência, no fígado e cérebro, da enzima que catalisa a conversão da glicina a ácido hidroximetiltetrahidrofólico, dióxido de carbono e amônia resultam em marcado acúmulo de glicina no sangue e cérebro. A tentativa do controle das crises pelo diazepam, benzoato de sódio e ácido fólico tem levado a resultados variáveis³.

O presente trabalho trata do relato de um caso diagnosticado no período neonatal, manifestando hipotonia acentuada e crises múltiplas não controladas.

OBSERVAÇÃO

C.A.S., branca, nascida a 16-10-83 e procedente de Itápolis, Estado de São Paulo, internada no Hospital das Clínicas da FMRP aos 20 dias de idade, com história de crises convulsivas desde o quinto dia de vida. Nasceu de parto normal com anóxia de grau considerado moderado, primeira filha de pais consangüíneos, primos em primeiro grau. Ao exame clínico observou-se hipotonia global intensa, nenhum contato com o meio, mantendo olhos abertos. Perímetro craniano 33,5cm, estatura 51cm, peso 2800g (Fig. 1). Dolicocefala, orelhas rodadas posteriormente, com hélix sobredobrada, microstomia, palato alto ogival, micrognatia, pescoço alongado, aparente hipertelorismo mamilar, retração esternal, dedos alongados, polegares fletidos bilateralmente e inativos, desvio radial do terceiro quírodátilo à esquerda, limitação à supinação e extensão do antebraço bilateralmente ($\alpha=140^\circ$); quinto artelho de implantação baixa bilateralmente. Fígado a 2cm da reborda costal direita. Arreflexia global, exceto axiais da face; cutâneo plantar em extensão à direita e indiferente à esquerda. Motilidade geral reduzida, principalmente em membro inferior direito. Atrofia bilateral, sem outras alterações oculares. Apresentava estado de mal persistente, predominando crises mioclônicas erráticas, resistentes à terapêutica habitual em doses adequadas. Foram normais as dosagens de K, Ca, glicose, magnésio, uréia e creatinina séricas, gasometria arterial, T3 e T4; foi negativa a sorologia para toxoplasmose e lues; era normal o hemograma completo e o exame do líquido cefalorraqueano. O aminoácidograma plasmático, realizado por analisador de aminoácidos automático (KLB), evidenciou glicina aumentada em 10 vezes ($3460 \mu\text{E}/\text{l}$; normal: $343 \pm 69 \mu\text{E}/\text{l}$). Por ocasião da internação foi constatada

* Departamento de Neuropsiquiatria e Psicologia Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP); ** Departamento de Pediatria FMRP. *Agradecimento* — Agradecemos ao Centro Interdepartamental de Química de Proteínas da FMRP pela realização dos aminoácidogramas.

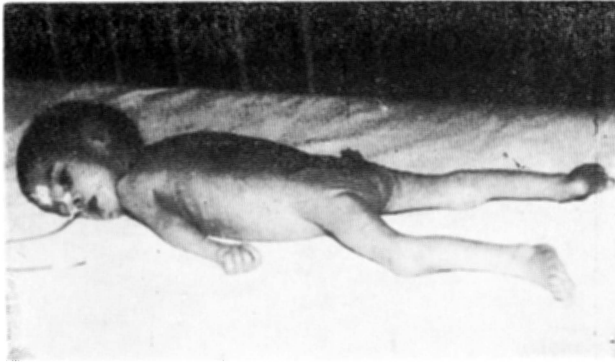


Fig. 1 — Caso C.A.S. aos dois meses de idade.

hiponatremia por uma semana, que normalizou com aumento no aporte de sódio. As crises persistiam, a despeito das tentativas com os anticonvulsivantes e piridoxina. Não houve resposta também à administração de ácido fólico (5mg/dia), benzoato de sódio (125mg/Kg/dia) e diazepam (3mg/Kg/dia) associados, por 4 meses. Nos últimos dois meses de vida foi utilizado também, sem sucesso, o ácido valproico (20-60mg/Kg/dia). Houve dois episódios de pneumonia desde a internação e o óbito ocorreu aos 6 meses de idade. O eletrencefalograma em traçado poligráfico evidenciou, no início da doença, desorganização acentuada com períodos de surto supressão (Fig. 2). Na vigência de diazepam, com 64 dias, observa-se desaparecimento dos períodos de supressão, porém mantendo padrão multifocal e registro de crises clínicas focais (Fig. 3). Dos achados de necrópsia, destacam-se alguns aspectos do encéfalo (Fig. 4).

COMENTÁRIOS

Diante desses dados e da ausência de acidose metabólica, foi diagnosticada hiperglicinemia não cetótica, cujo defeito enzimático, se encontra no sistema de clivagem da glicemia¹. Os achados clínicos na maioria dos casos descritos até o momento evidenciam que, embora seja considerada doença autossômica recessiva, apenas em 3 de 34 casos publicados² havia consangüinidade relatada entre os pais. Entre estes 34 casos, hipotonia muscular estava presente em 25 e espasticidade, em 7; um caso sem crises e sem alterações neurológicas ou mentais foi acompanhado até 15 meses e, outro, com atraso no desenvolvimento neuromotor foi acompanhado sem crises até a idade de 2 anos e 5 meses². Tais variações no quadro clínico são freqüentes em aminoacidopatias.

A presença de crises epiléticas é um dos dados mais constantes. As tentativas terapêuticas no sentido de baixar os níveis de glicina mostraram que houve resposta bioquímica, quando administramos benzoato de sódio (reação que leva a ácido hipúrico excretado pelos rins e conseqüente redução nos níveis de glicina). Entretanto, nenhuma melhora clínica foi observada. O mesmo ocorreu com a utilização do ácido fólico no sentido de aumentar o aporte de cofator para a clivagem da glicina, via tetra-hidrofolato. A utilização do diazepam, demonstrada ser útil por alguns autores³, também se mostrou ineficaz no controle das crises, embora observássemos que, ao reduzirmos a dosagem, se intensificavam as crises. Os achados eletrencefalográficos no período neona-



Fig. 2 — Caso C.A.S.: Registro poligráfico aos 32 dias de vida, observando-se o padrão surto-supressão.

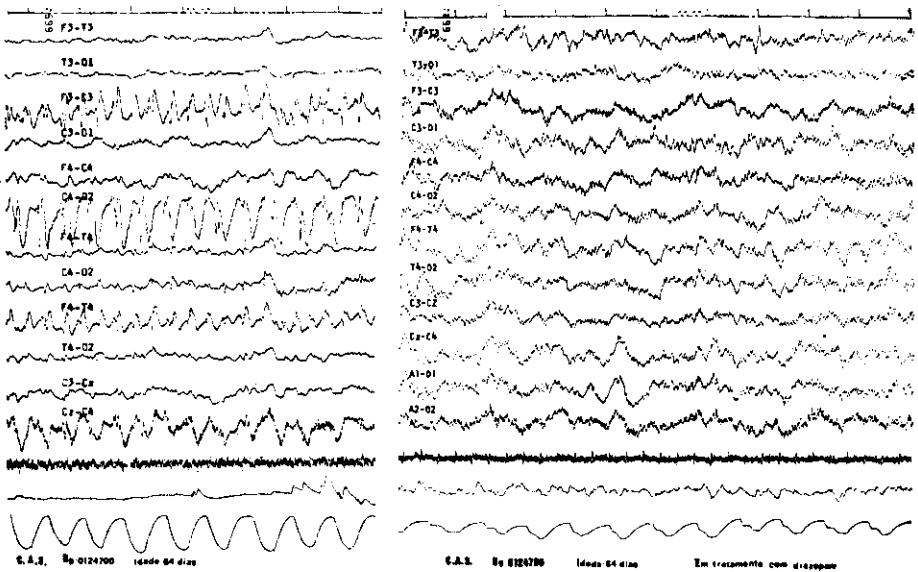


Fig. 3 — Caso C.A.S. Registro poligráfico após tratamento com diazepam: crises parciais clínicas.

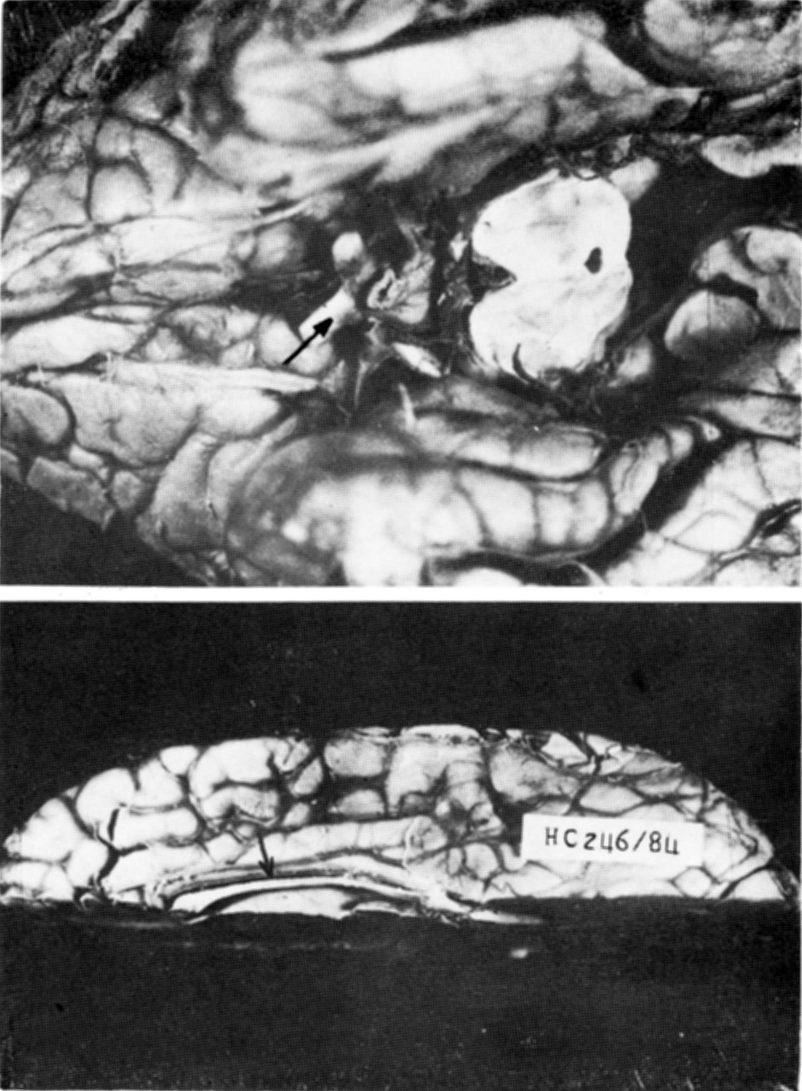


Fig. 4 — Caso C.A.S.: estudo anátomo-patológico. No alto: destaque do quiasma óptico, com espessura reduzida. Em baixo: destaque do corpo caloso, com espessura reduzida.

tal evidenciaram padrão considerado de mau prognóstico, o tipo surto-supressão não específico, encontrado em várias outras doenças do sistema nervoso central. Tem sido descrito hipsarrítmia em metade dos casos relatados e, em outros, EEG normais em período inicial da doença².

Nas aminoacidopatias com manifestação precoce, aquelas estruturas em franca mielinização no período neonatal apresentam maior evidência do comprometimento por deficiência na síntese proteica. De acordo com Yakolev⁴, neste período do desenvolvimento estão completando sua mielinização as vias ópticas e cerebelar superior, entre outras. No caso relatado foi evidenciado que estas estruturas se apresentavam com espessura reduzida, como também o corpo caloso.

RESUMO

A hiperglicinemia não cetótica é erro inato do metabolismo que se manifesta por crises epilépticas de difícil controle desde os primeiros dias de vida, em recém-nascido hipotônico. A falta do enzima que catalisa a conversão de glicina em ácido hidroximetiltetra-hidrofólico, dióxido de carbono e amônia, no fígado e no cérebro, resulta em aumento da concentração de glicina no sangue. Neste estudo é relatado caso de hiperglicinemia diagnosticado no período neonatal e caracterizado por hipotonia e múltiplas convulsões não controláveis. Os achados clínicos e eletroencefalográficos, aspectos do tratamento e do estudo anátomo-patológico são comentados.

SUMMARY

Non-ketotic hyperglycinemia: study of a case.

Non-ketotic hyperglycinemia is one of inborn metabolic errors that manifest by epileptic seizures of difficult control from the first days of life in hypotonic newborn children. The lack of enzyme that catalyzes the conversion of glycine to hydroxymethyltetrahydrofolic acid, carbon dioxide and ammonia, in liver and brain, results in increased concentration of glycine in blood. It is reported in this study a case of non-ketotic hyperglycinemia diagnosed in neonatal period and characterized by hypotonia and non-controlled multiple seizures. The clinical and electroencephalographic findings, treatment as well as anatomopathologic study are discussed.

REFERÊNCIAS

1. ANDO, T.; NYHAN, W.L.; GERRITSEN, T.; JONG, L.; HEINER, D.C. & DRAY, P.F. — Metabolism of glycine in the non-ketotic form of hyperglycinemia. *Pediatr. Res.* 2:254, 1986.
2. HOLMGREN, G. — Non-ketotic hyperglycinemia in two sibs with mild psychoneurological symptoms. *Neuropädiatrie* 8:67, 1972.
3. MATALON, R.; NAIDU, S.; HUGHES, J. & MICHALS, K. — Nonketotic hyperglycinemia: treatment with diazepam a competitor for glycine receptors. *Pediatrics* 71:581, 1983.
4. YAKOLEV, P.I. & LECOURS, A.R. — In A. Minkowski (ed.): *Regional Development of the Brain in Early Life*. Blackwell, Oxford, 1967.