

Hiperglicinemia no cetósica: el hipo, un signo guía

Melissa Fontalvo Acosta, residente 4º año

Tutores:

Ana Rivera

Oscar Manrique

CASO CLÍNICO

Motivo de Consulta

- RN trasladado de Alcoy a los cuatro días de vida por movimientos anómalos

Antecedentes Personales

- Embarazo controlado y normoevolutivo
- Ausencia de factores de riesgo infeccioso
- Parto eutócico el 29/3/19 a las **41+2 semanas de gestación.**
- Apgar 9/10 .

Antecedentes Familiares

- Síndrome de Marfan en rama paterna

CASO CLÍNICO

MATERNIDAD

- 1 día → Problemas para la alimentación y **episodios de hipo**
- 2 día → Movimientos rítmicos de extremidades superiores y algún episodio de pedaleo y boxeo autolimitados. **Deterioro progresivo del estado de conciencia** con escasa reactividad a estímulos

NEONATOS ALCOY

1/4/19

- **2,5 días** → Ingreso unidad neonatal Alcoy
- E. Físico: Hipoactividad, hipotonía e hiporreactividad
- Movimientos clónicos de extremidades superiores y automatismos orales. Se repiten en varias ocasiones → Recibe Tratamiento antimicrobial Fenobarbital y Levetiracetam
- Cuatro días de vida traslado HGUA



CASO CLÍNICO: Evolución

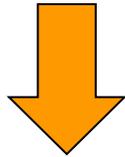
UNIDAD
NEONATAL HGUA
2/4/2019

- Cuatro días de vida
- **Examen neurológico:** Hipotonía axial y de miembros. No reacción a estímulos. No apertura ocular, no succión. Ausencia de reflejos osteotendinosos. Pupilas medias fijas, con mínima respuesta fotomotora.
- Monitor de función cerebral → No concluyente
- Mismo tratamiento anticomicial y antibiótico iniciados en Alcoy.

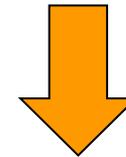
- clonías de miembros / crisis sutiles → **Ajustes anticomiciales**
- Apneas → Intubación

¿Ante que cuadro clínico nos encontramos?

MOVIMIENTOS ANORMALES NEONATALES



Convulsiones
neonatales



Trastornos paroxísticos no
epilépticos

CASO CLÍNICO: ¿Qué pruebas pedimos?

- ❑ Hemograma
- ❑ Bioquímica
- ❑ Hemocultivo → negativo

- ❑ Serología de TORCH ampliada

- ❑ Estudio de Hemostasia y Trombosis

- ❑ **Punción Lumbar**
 - Cultivo → negativo
 - Bioquímica
 - PCR de virus neurotrópos
 - PCR multipanel

NORMAL

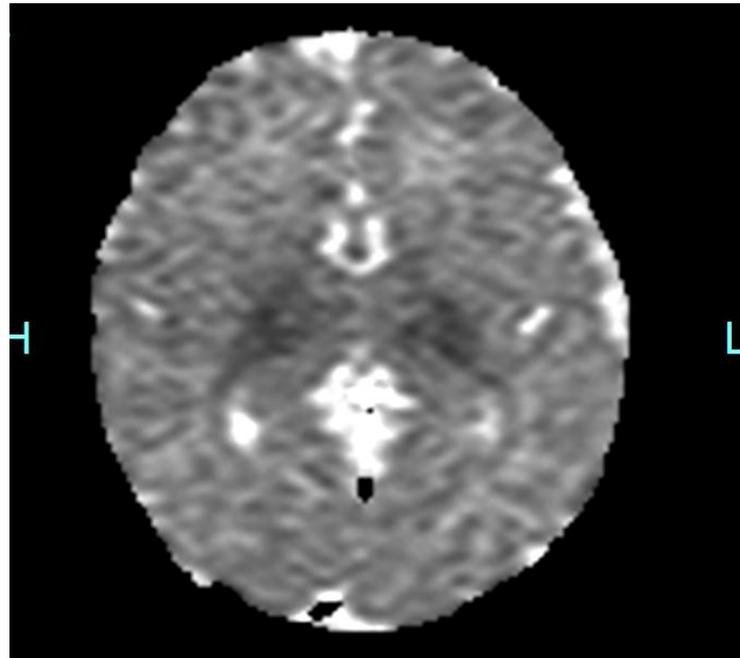
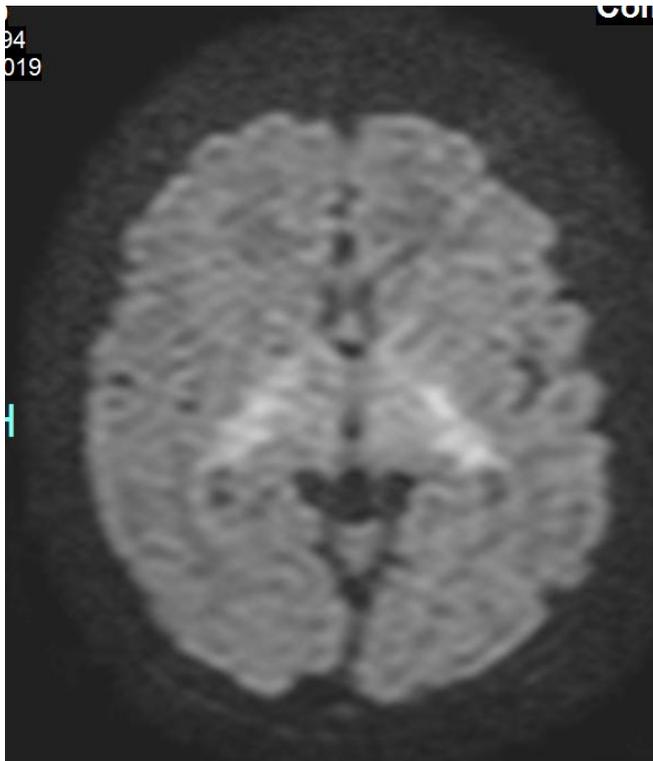
- ✓ ECOGRAFÍA:
 - Cerebral
 - Abdominal
- ✓ ESTUDIO CARDIOLÓGICO

SIN HALLAZGOS SIGNIFICATIVOS

CASO CLÍNICO: ¿Qué pruebas pedimos?

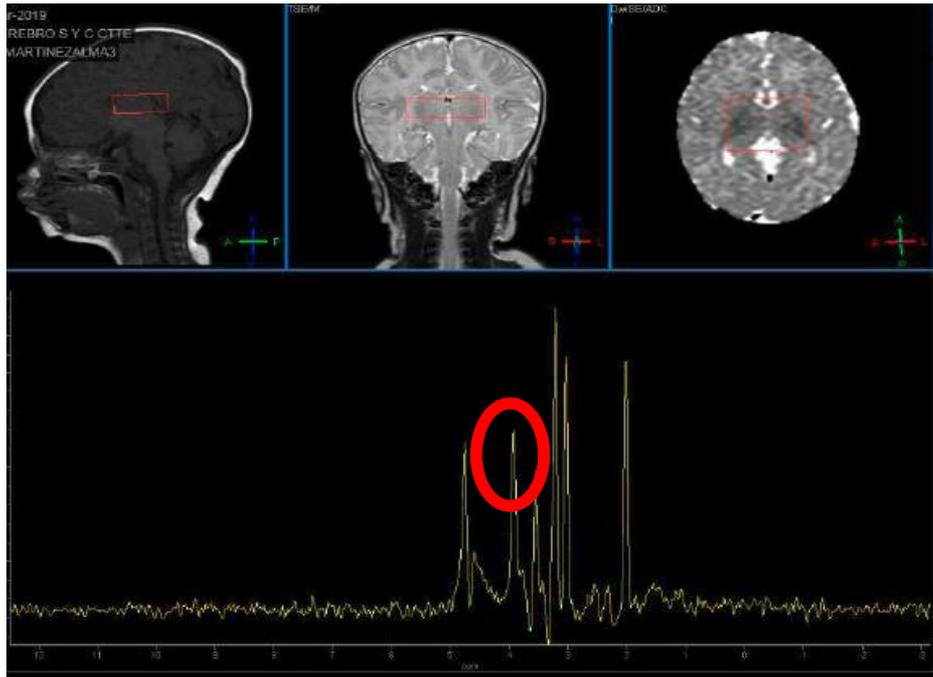
□ RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL

Los hallazgos son sugestivos de corresponder con afectación grave por una **lesión hipoxicoisquémica aguda**



CASO CLÍNICO: ¿Qué pruebas pedimos?

ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNETICA CRANEAL



No se detecta ácido láctico en relación con encefalopatía hipóxico-isquémica

Se observa la existencia de una **señal localizada** cuya presencia podría ser patológica y corresponderse con el **aminoácido Glicina** como primera posibilidad.

**HIPERGLICINEMIA NO
CETÓSICA**



UNIDAD DE METABOLOPATÍAS

CASO CLÍNICO: Evolución

6 días de vida

- Tratamiento específico para NKH
- Recogida de muestras para estudio de enfermedades metabólicas.



Amonio: 104 $\mu\text{mol/L}$

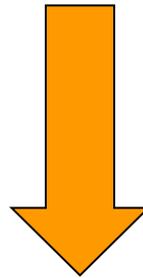
AMINOÁCIDOS EN LCR Y PLASMA

- Glicina Plasma: 1.412 $\mu\text{mol/L}$
- Glicina LCR: 155,1 $\mu\text{mol/L}$

Cociente glicina LCR/ suero: **0,11**

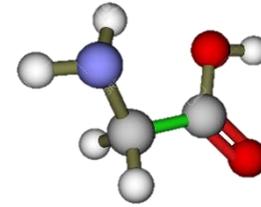
HIPERGLICINEMIA NO CETÓSICA (NKH)

- Es un **error congénito del metabolismo** de la glicina:
- Enfermedad autosómica recesiva
- Incidencia global 1/55.000-1/65.000 recién nacidos.
 - Un defecto primario en alguno de los componentes del complejo enzimático responsable del catabolismo de la glicina

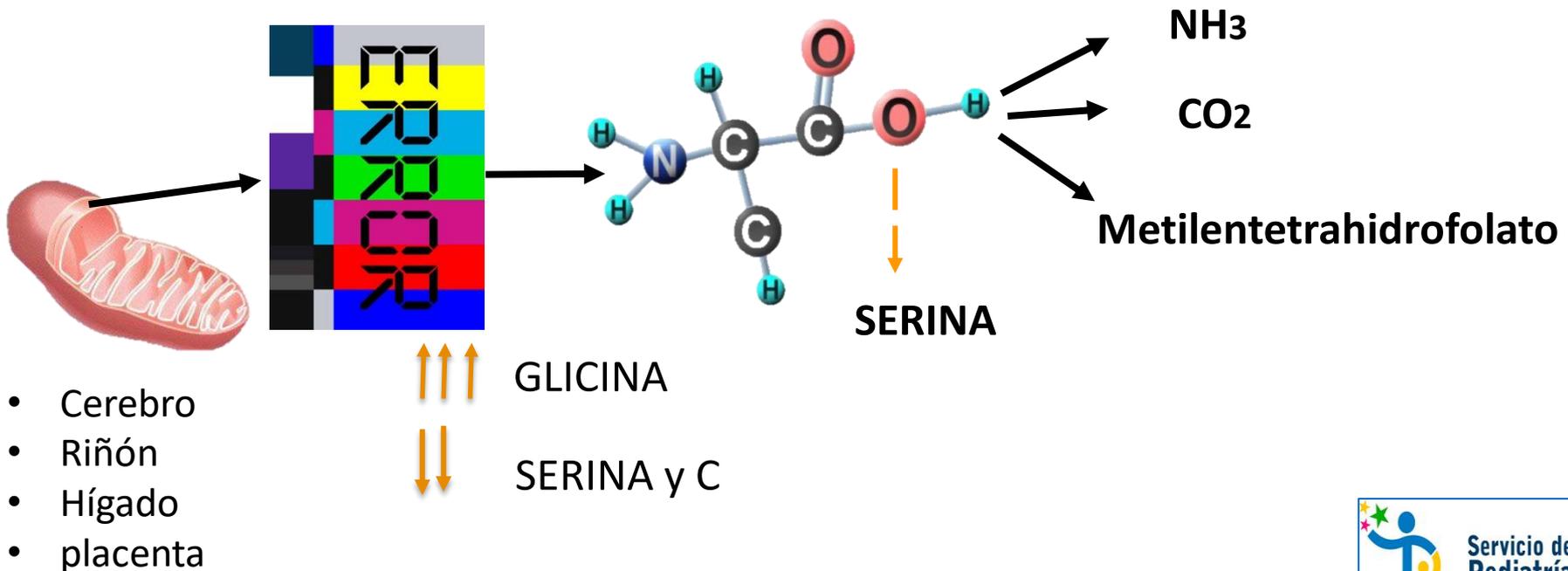


ACÚMULO DE GLICINA en sangre, líquido cefalorraquídeo y orina.

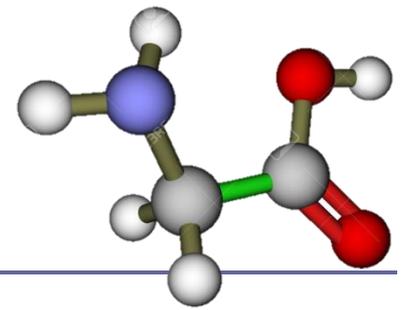
GLICINA



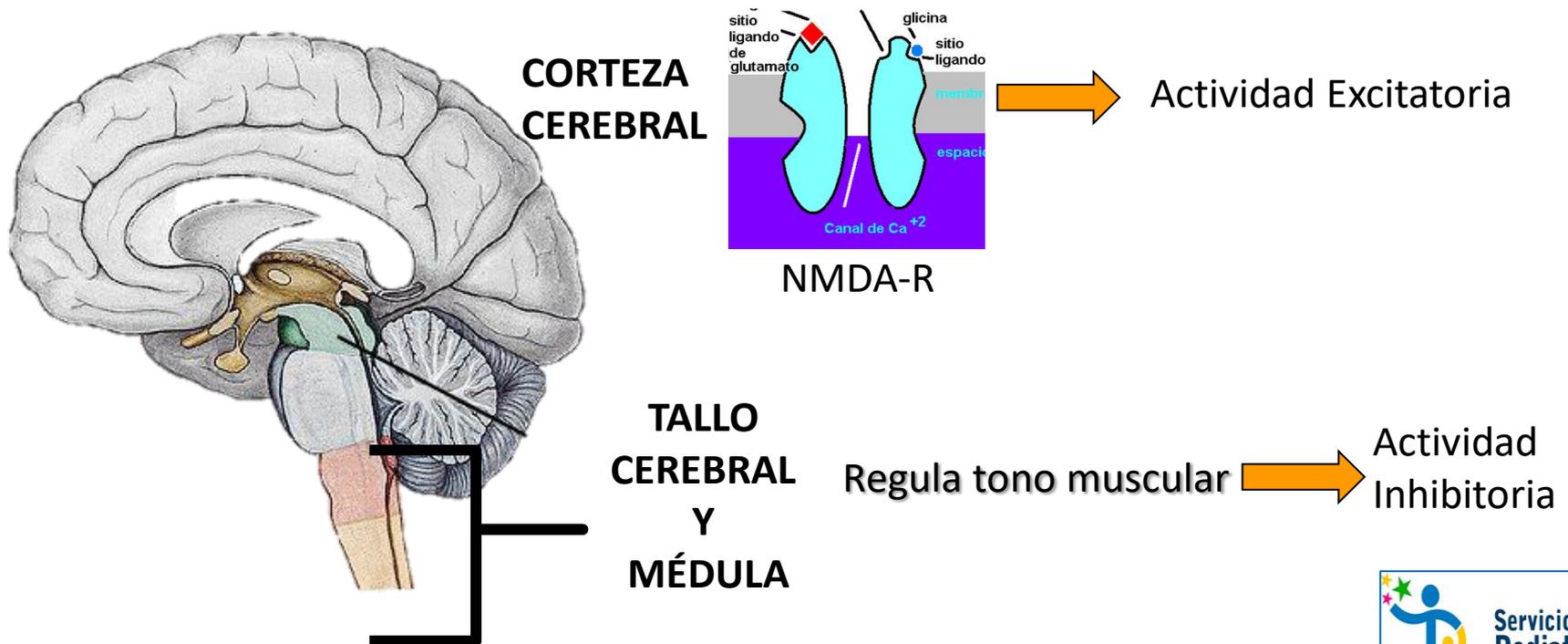
- Es un **aminoácido NO esencial**
- La principal vía catabólica la controla el sistema de escisión de la glicina (GCS)



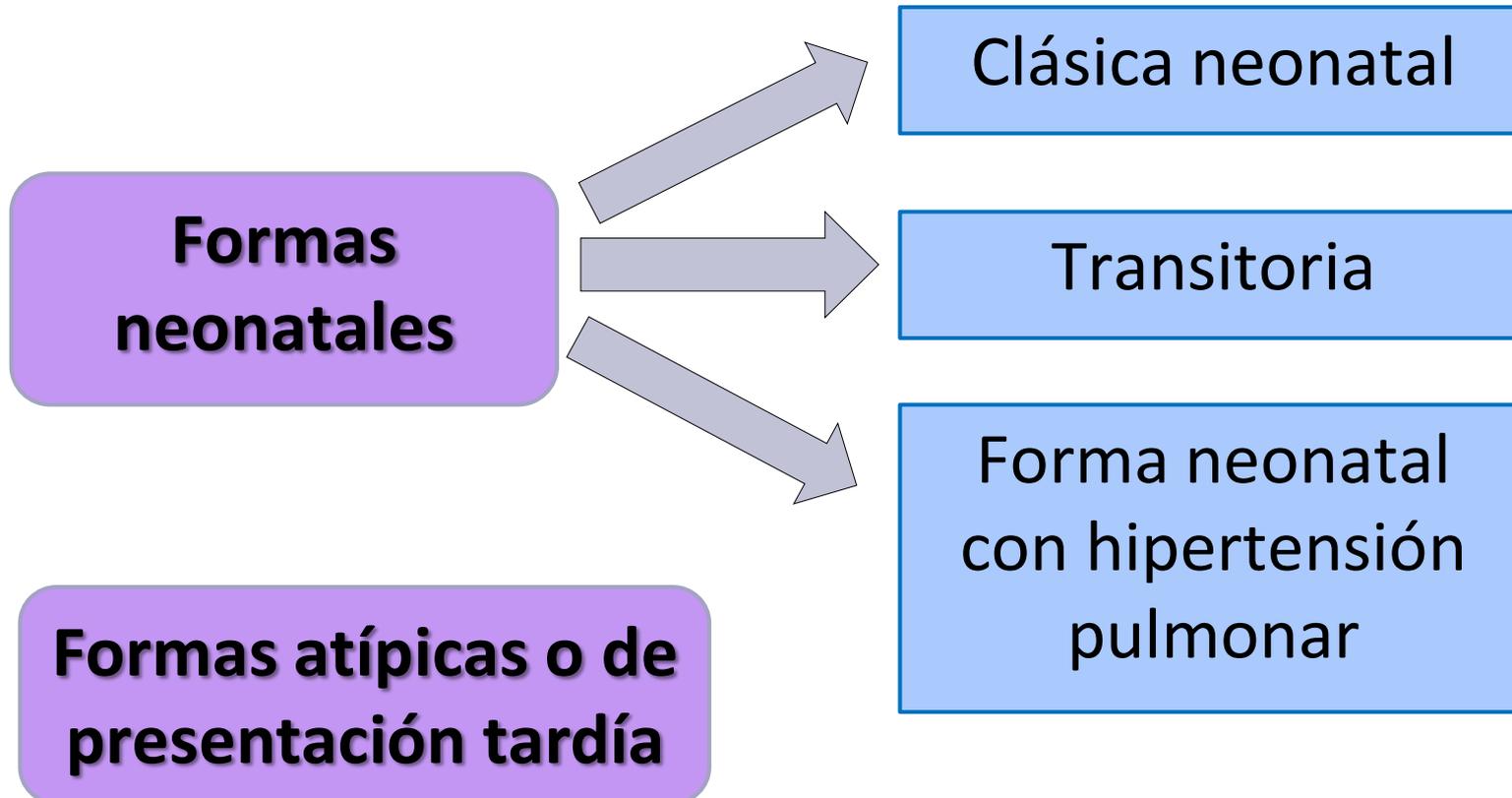
GLICINA



- El cometido más importante en el organismo:
 - Función como **neurotransmisor** de la sinapsis neuronal



MANIFESTACIONES CLÍNICAS



Clásica Neonatal

- ❑ Inicia los síntomas alrededor de las 48-72 h de vida
- ❑ Dificultad para la alimentación
- ❑ Crisis de Hipo
- ❑ Somnolencia
- ❑ Hipotonía axial
- ❑ Reflejos osteotendinosos exaltados
- ❑ Mioclonías generalizadas

Sin tratamiento a tiempo

- ❑ Crisis de apneas
- ❑ Coma neurológico
- ❑ Muerte en días semanas

Transitoria Neonatal

- Patrón bioquímico, trazado EEG e imagen de RM compatible de NKH

- Respuesta precoz al tratamiento

- Desaparece espontáneamente 4-8 semanas



50%

- Ausencia de secuelas
- Altos niveles de glicina en plasma y LCR
- Normalización de las imágenes



50%

- Retraso mental de variable intensidad
- Lesiones orgánicas cerebrales

Neonatal con Hipertensión Pulmonar

- Rápido deterioro neurológico, con modificaciones en la sustancia blanca, visibles en RMN
- Hipertensión pulmonar grave, puede ser:
 - Hiperglicinemia
 - Alteración génica contigua al gen de la NKH

Formas Atípicas o de Presentación Tardía

- Debuta en cualquier época de la vida
- Mutaciones con actividad enzimática residual elevada → clínica atenuada

Inicio Neonatal

- Clínica superponible a la clásica
- Mejor pronóstico neurológico

Inicio Infantil

- 6 meses
- La más frecuente
- Crisis convulsivas heterogéneas
- Retraso del desarrollo motor y cognitivo
- Trastornos del comportamiento

Inicio Tardío

- Desde 2 años a edad adulta
- Ligero retraso cognitivo y trastorno del comportamiento
- Síndromes espino-degenerativos

DIAGNÓSTICO

BIOQUÍMICO:

- Niveles elevados de Glicina en
 - Plasma
 - Orina
 - LCR



□ FUNDAMENTAL

Cociente: Glicina LCR/ Glicina Plasma > **0,08**

- No existe cetosis ni acidosis metabólica
- Acilcarnitinas y ácidos orgánicos: Normal

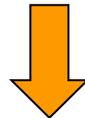
DIAGNÓSTICO

RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL

- El efecto de la hiperglicinemia sobre los receptores NDMA y la falta del GSC en las células madre del sistema nervioso en desarrollo
- Falta local del Metilentetrahidrofolato



ALTERACIÓN EN LA ONTOGÉNESIS CEREBRAL



Hallazgos Característicos de RM

- **Mielopatía espongiforme** en: tallo cerebral, pedúnculos cerebrales y parte posterior de la cápsula interna
- Microcefalia
- Agenesia/hipoplasia hipofisaria
- Alteraciones morfológicas del cuerpo caloso
- Displasia cortical

DIAGNÓSTICO

ELECTROENCEFALOGRAMA



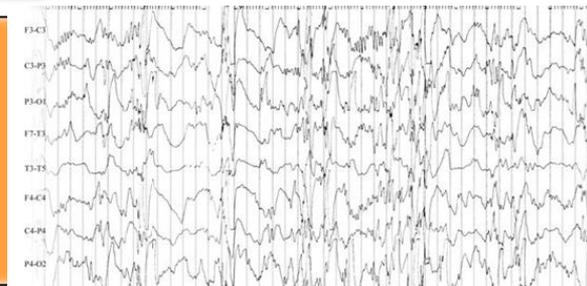
Neonato

- Brote supresión



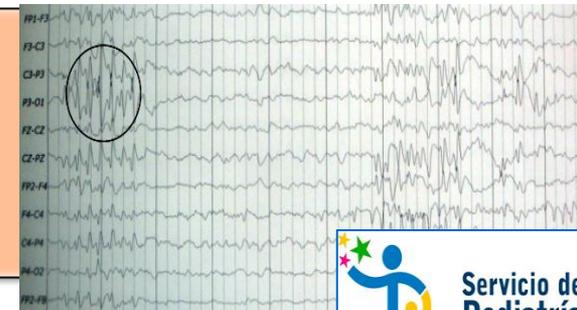
Lactante

- Hipsarritmia



Escolar

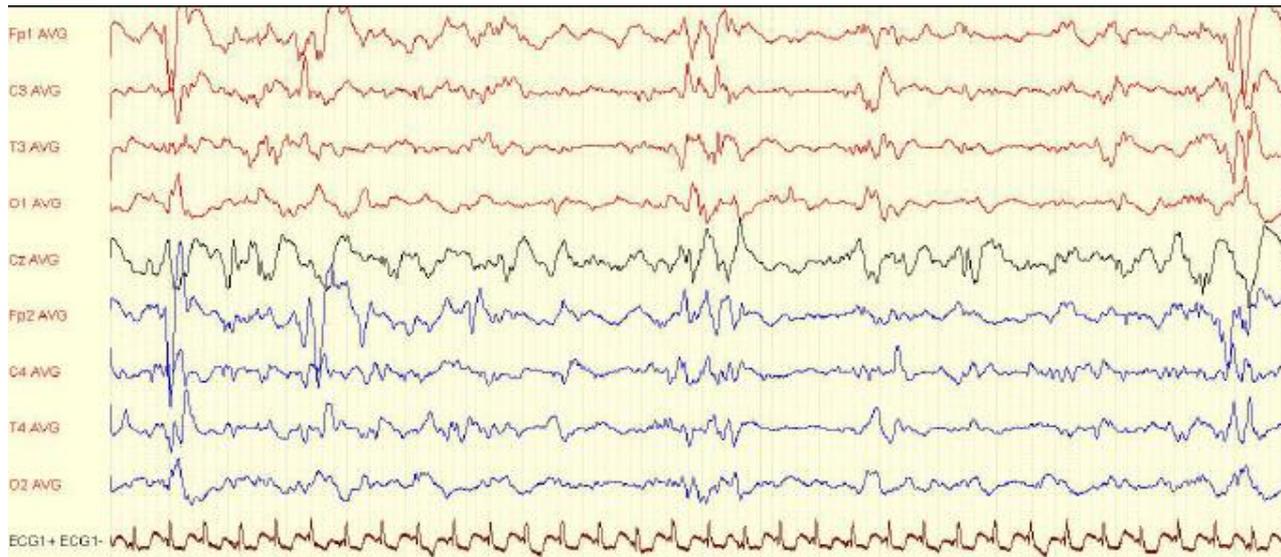
- Puntas ondas lentas multifocales



DIAGNÓSTICO

PRIMER ELECTROENCEFALOGRAMA DE NUESTRO CASO

Actividad bioeléctrica cerebral de vigilia y sueño tranquilo moderadamente desestructurada y parcialmente reactiva (encefalopatía moderada), muy interferida por actividad epileptiforme multifocal de predominio temporal derecho que generaliza con frecuencia



DIAGNÓSTICO

GENÉTICA:

- ❑ Mutación patógena en algunos de los genes responsables de codificar cada una de las proteínas que forman el GCS
- ❑ Cada proteína está codificada por un gen distinto

GEN	LOCUS	PROTEÍNA	FUNCIÓN
GLCD	9p23-24	P	Enzima: Decarboxilasa piridoxal fosfato dependiente
GCSH	16q24	H	Transportador de hidrógeno
AMT	3p21.1-21.2	T	Enzima: Aminometil transferasa THF dependiente
GCSL	7q31-32	L	Enzima: Lipoamina deshidrogenasa

DIAGNÓSTICO

GENÉTICA:

- ❑ Mutación patógena en algunos de los genes responsables de codificar cada una de las proteínas que forman el GCS
- ❑ Cada proteína está codificada por un gen distinto

GEN	LOCUS	PROTEÍNA	FUNCIÓN
GLCD	16q24	H	Transportador de hidrógeno
AMT	21q21	L	Enzima: Lipoamina deshidrogenasa
GCSL	7q31-32	L	Enzima: Lipoamina deshidrogenasa

DIAGNÓSTICO

GENÉTICA:

- Según la mutación hay deficiencia global o disminución de la actividad de la enzima correspondiente → condiciona la gravedad de las manifestaciones clínicas.

¿Y EN NUESTRO CASO?

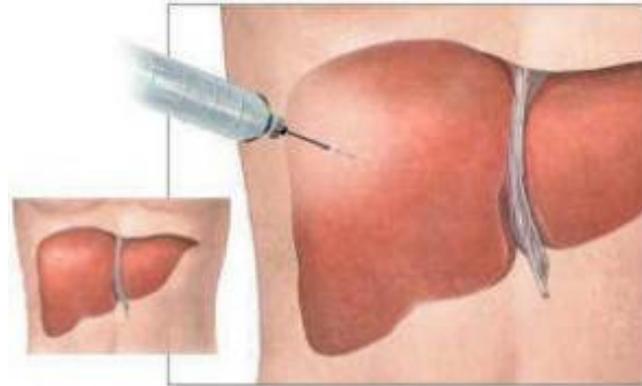
GEN		Variante	Cigotidad	dbSNP	Significado clínico
AMT	NM_000481	<i>c.353T>C; p.(Leu118Pro)</i>	Heterocigosis	rs7674787366	Significado incierto
		<i>c.886C>T; p.(Arg296Cys)</i>	Heterocigosis	rs1056820947	Prob. patogénica

No informativo. Los hallazgos no permiten confirmar el diagnóstico genético del paciente.
Se ha detectado una variante probablemente patogénica y otra de significado clínico desconocido

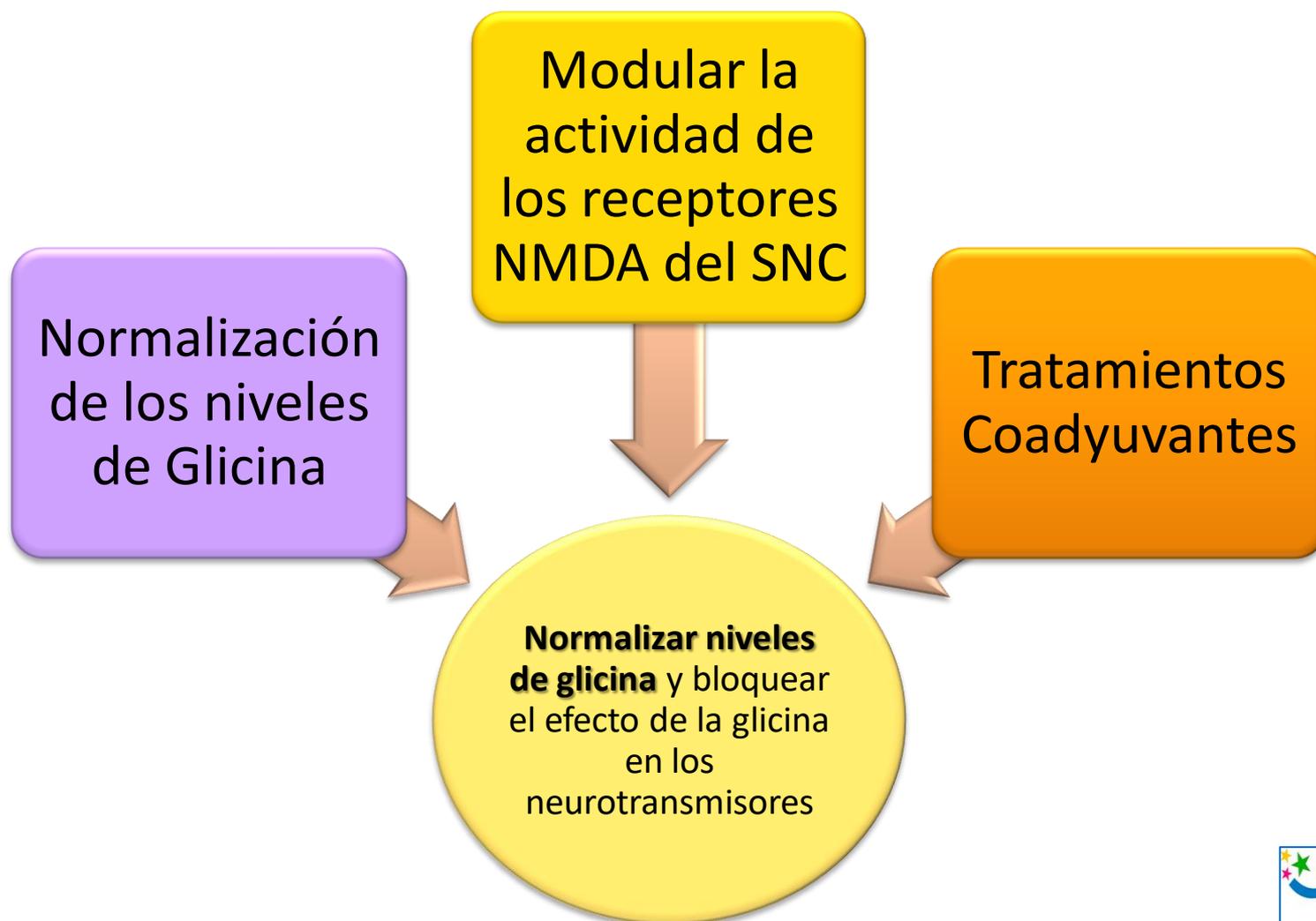
DIAGNÓSTICO

BIOPSIA HEPÁTICA:

Actividad disminuida o ausente de GCS en hepatocitos
(confirmación diagnóstica)



TRATAMIENTO



TRATAMIENTO: Normalización de los niveles de Glicina

Restricción de la ingesta de Glicina

- ❑ Ingestas de proteínas ajustadas a recomendaciones nutricionales según edad
- ❑ Fórmula exenta de glicina, indicada únicamente en neonatos en combinación con fórmula de inicio

Depuración exógena de Glicina

Benzoato Sódico + Glicina = Hipurato → Orina

- Niveles óptimos 2,5mmol/L

- **Efectos adversos:**

- Depleción de Carnitina
- Gastritis hemorrágica
- Hipercalciuria, hematuria y disfunción renal
- Acidosis
- Coma neurológico

TRATAMIENTO: Modular la actividad de los receptores NMDA del SNC

- Bloqueo de la acción que la glicina ejerce sobre los receptores del SNC:



DEXTROMETORFANO

Antagonista no competitivo de la glicina en los receptores NMDA

TRATAMIENTO: Coadyudantes

□ Anticonvulsivantes:

- No existe una pauta determinada
- Debe evitarse el uso de ácido Valproico y Vigabatrina

□ Cofactores del complejo GCS:

- Ácido fólico
- Piridoxina

□ Suplemento de Carnitina

Método	Dosis
DEPURACIÓN EXÓGENA DE GLICINA	250-750 mg/k/día
Benzoato sódico	
BLOQUEO DE RECEPTORES NMDA	
1. Antagonistas NMDA-R no competitivos	
• Dextrometorfano	5-30 mg/k/día
• Ketamina	1 mg/k/día
• Imipramida	20 mg/día
2. Antagonistas NMDA-R competitivos	
• A kinurénico	100-150 mg/día
3. Antagonistas receptores para glicina	
• Estricnina	0,2-1 mg/k/día
• Diazepam	0,5 mg/k/día
• Felbamato	A las dosis habituales
OTROS TRATAMIENTOS	
Cofactores	
• Piridoxina	100 mg/día
• Ácido fólico	0,5-1 mg/día
Anticonvulsivantes	
Fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamacepina, topiramato, clobazam, etc.	A las dosis habituales

SEGUIMIENTO

- ❑ Niveles de glicina en plasma (150-300 nmol/ml)
- ❑ Niveles de benzoato sódico (< 2,5 mmol/L)
- ❑ Niveles de carnitina en plasma
- ❑ Ca/Crea en orina (hipercalciuria)
- ❑ RMN y EEG Mejoría a partir de la tercera cuarta semana.

PRONÓSTICO

- Mejoría a partir de la tercera cuarta semana
- La normalización de glicina plasmática suele acompañarse de una mejoría en el número y gravedad de las crisis
- Importantes secuelas neurológicas:
 - Microcefalia
 - Retraso intelectual grave
 - Trastornos del comportamiento
 - Deficiencias sensoriales auditivas y visuales
 - Tetraplejía espástica
 - Síndrome convulsivo **MUY** resistente al tratamiento

PRONÓSTICO

□ Predictores de mejor pronóstico

- Sexo masculino
- Presencia de mutaciones que condicione actividad residual del complejo GCS
- Cociente glicina LCR/glicina plasma cerca la normalidad
- Tratamiento precoz

□ Mal pronóstico

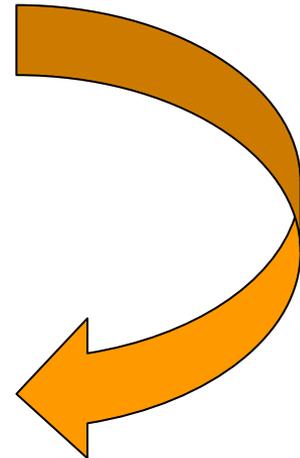
- Inicio precoz de la espasticidad
- Hipo
- Patrón EEG brote supresión- hipsiarritmia
- Microcefalia
- Presencia de malformaciones cerebrales

CASO CLÍNICO: Evolución



7 días tratamiento

- Extubación
- Control crisis sólo Levetiracetam



11 días tratamiento

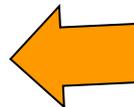
Disminución de niveles de glicina en plasma y orina
- Mejoría del EEG



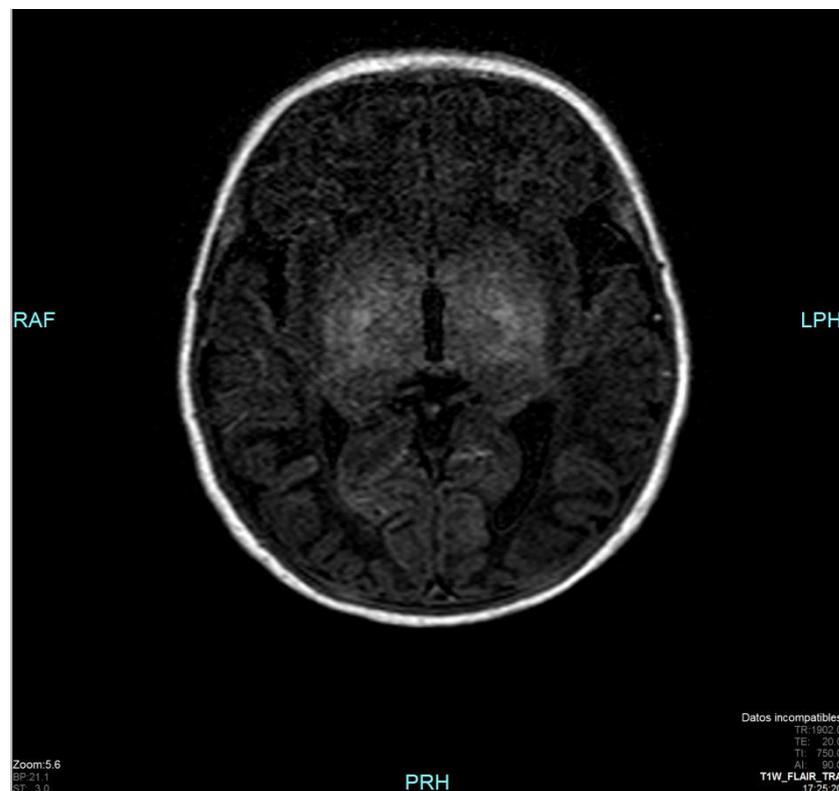
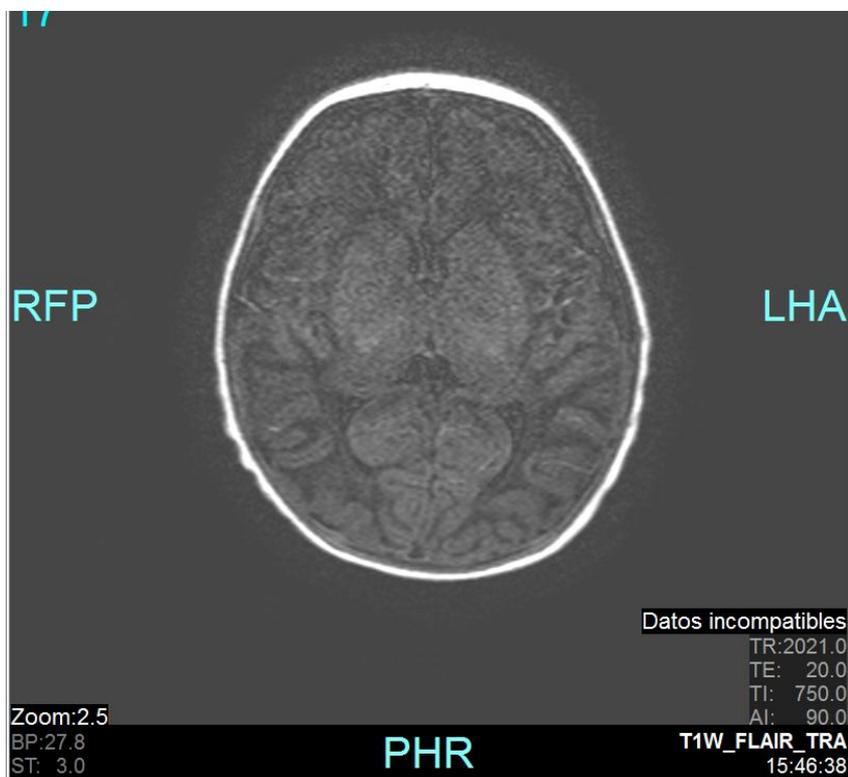
Mejoría clínica progresiva

Ceden crisis
Disminuyen episodios de hipo
Mejoría exploración neurológica

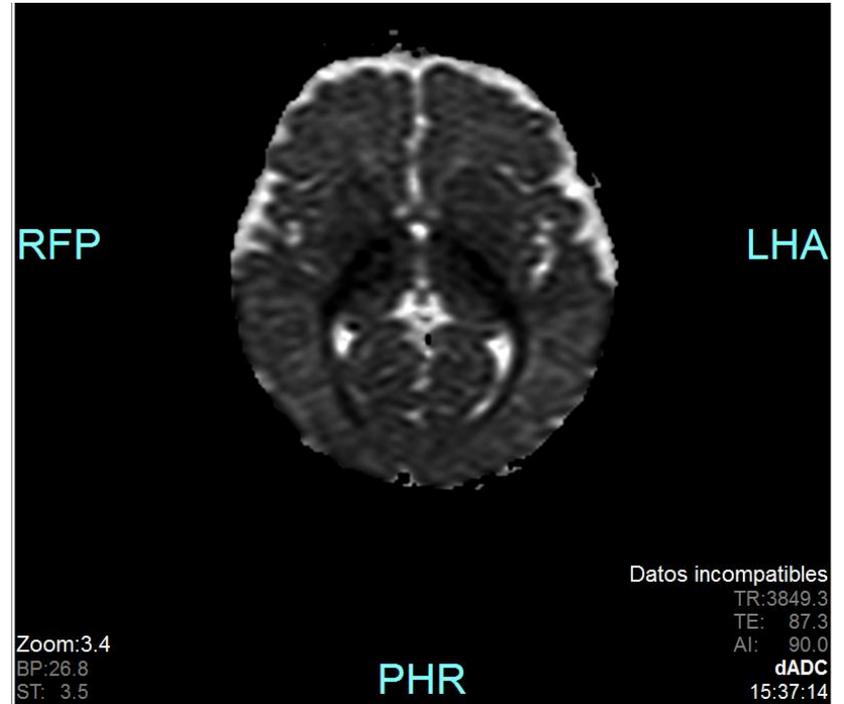
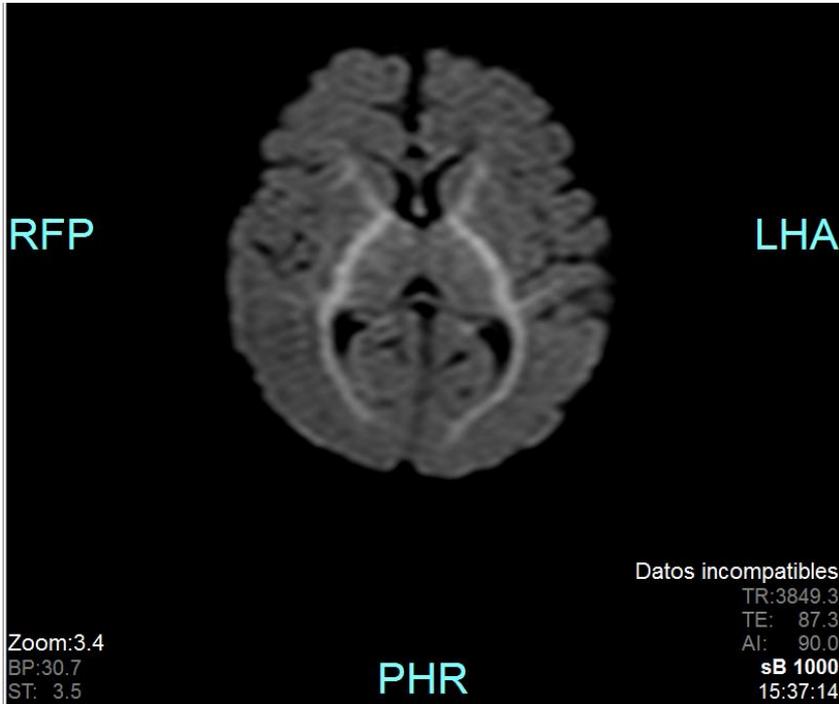
31 días de vida Alta Domicilio



RM control



RETRASO EN LA MIELINIZACIÓN



VACUALIZACIÓN DE LA MIELINA

Hipoplasia del cuerpo calloso

Espectroscopia

Disminución de la glicina en un 64% aproximadamente

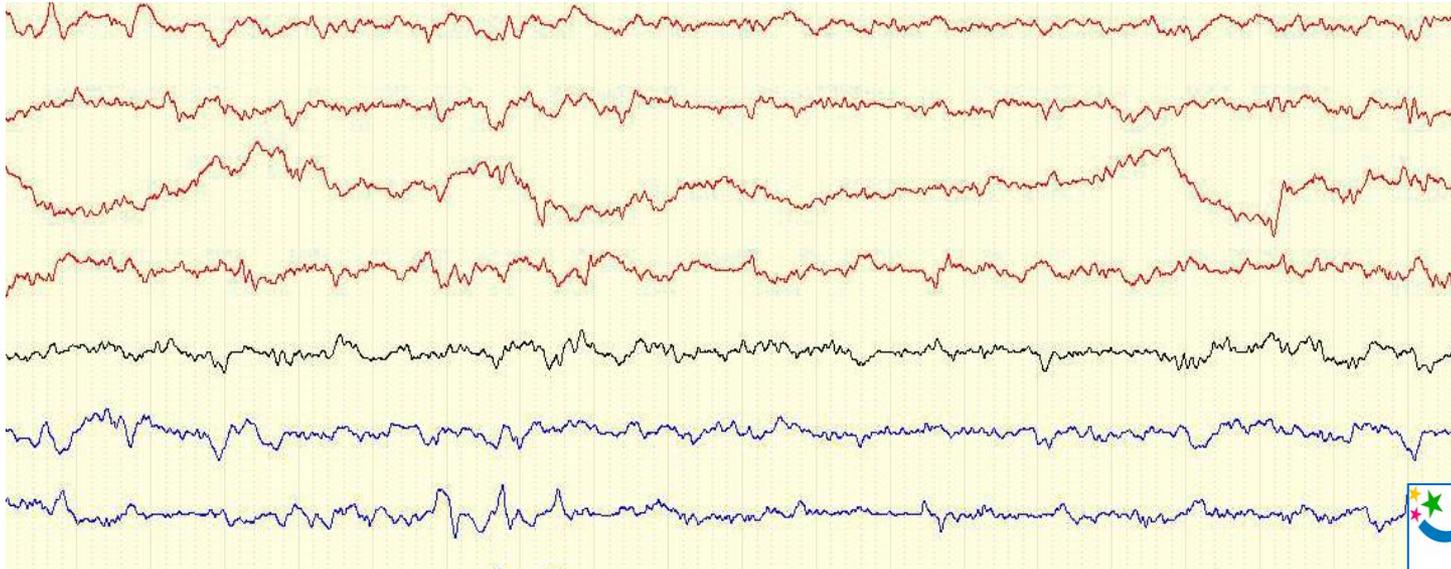
Potenciales evocados y auditivos

Normales



Electroencefalograma

- Patrón de base más estructurado
- Moderada incidencia de actividad epileptiforme bitemporal



CONCLUSIONES

- En caso de encefalopatía epiléptica de inicio precoz asociada a **hipo** sospechas NKH
- La existencia de formas transitorias neonatales dificulta la diferenciación con clásica neonatal en los primeros días de vida
- Casi no existen marcadores biológicos para predecir la evolución de los pacientes a largo plazo
- El diagnóstico precoz y tratamiento en ocasiones pueden paliar las secuelas de la enfermedad

CONCLUSIONES

- El pronóstico viene condicionado por las características de la mutación génica y la actividad residual enzimática del complejo GSC
- Las enfermedades metabólicas se encuentran dentro las enfermedades raras. Estas en su mayoría carecen de circuitos rutinarios específicos lo que ha dificultado considerablemente el manejo de este caso

Hiperglicinemia no cetósica: el hipo, un signo guía

