

S. Rite Gracia, M.P. Guallarte Alias,
M. Martínez Moral, A. Baldellou
Vázquez¹, S. Rite Montañés,
M.P. Ruiz-Echarri Zalaya², A. Marco
Tello, V. Rebage Moisés

An Esp Pediatr 1999;50:408-410.

Introducción

La HNC es un error congénito del sistema de clivaje de la glicina, que suele manifestarse en el período neonatal con convulsiones y retraso mental profundo, relacionados con el acúmulo de glicina en el SNC y la hiperestimulación de los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA)^(1,2). Consecuentemente las terapias que reducen las concentraciones de glicina en sangre y LCR o bloquean su efecto sobre los receptores NMDA, deberían ser adecuadas para el tratamiento de la afección.

Diversos estudios han comunicado reducciones satisfactorias de las concentraciones séricas de glicina con benzoato sódico, aunque su utilización aislada tiene poco éxito en la HCN. Asimismo, se ha comprobado una mejoría clínica significativa utilizando un antagonista de los receptores NMDA como el dextrometorfán (DM), variando sin embargo, la dosis efectiva de unos pacientes a otros⁽³⁾.

El objetivo de la comunicación es valorar la evolución de tres pacientes con HNC en nuestro hospital, que fueron tratados con distintos protocolos.

Caso 1

Recién nacido varón, hijo de padres sanos. Refieren un aborto previo, un hijo varón exitus a los 8 días de vida, en el que se evidenció una hemorragia cerebral y, posteriormente, una niña normal. Gestación normal, parto eutócico. Apgar 9/10. Peso al nacimiento: 3.100 g. A las 24 horas inicia hipotonía de intensidad creciente y ausencia de llanto. A las pocas horas se evidencia un cuadro comatoso con ausencia de reflejos osteotendinosos y reflejos primarios. Ante el empeoramiento de la situación respiratoria, se procedió a la ventilación asistida. A los 10 días de vida aparecen crisis convulsivas de tipo tónico y mioclónico, que motivaron la administración continuada de fenobarbital. Los niveles de glicina en plasma estaban elevados, 2.253 nmol/ml, y un índice de glicina LCR/plasma de 0,118 confirmó el diagnóstico de HNC. El electroencefalograma mostraba un entrecimiento del trazado, patrón de "burst-suppression" y actividad paroxística en área temporal derecha. La TAC craneal

Hiperglicinemia no cetósica (HNC): Evolución clínico-terapéutica en tres pacientes

fue normal. Al mes de vida recupera la respiración espontánea, extubándose. Las crisis convulsivas se hicieron cada vez más frecuentes y rebeldes al tratamiento. Se asoció ácido valproico con mejoría leve del cuadro convulsivo, aunque la situación neurológica se fue deteriorando progresivamente, falleciendo (la evolución del niño se indica en la tabla I).

Caso 2

Recién nacido varón, hijo de padres consanguíneos en primer grado (primos hermanos). Un hermano del padre afecto de retraso mental no filiado. Gestación con excesiva ganancia ponderal (24 kg). Parto a las 37 semanas mediante cesárea por sangrado placentario. Apgar 8/9. Peso al nacer: 2.980 g. El niño es remitido a nuestro hospital al mes de vida por presentar desde el nacimiento hipotonía axial y succión débil que interfería con la alimentación. A su ingreso destacaba una hipotonía axial intensa, ausencia de reflejos, llanto agudo, hipo reiterado, mioclonías de las cuatro extremidades al estimularle, así como somnolencia intensa. Los niveles de glicina en plasma de 927 nmol/ml y el índice glicina LCR/plasma de 0,15 confirmaron el diagnóstico de HNC. El perfil de ácidos orgánicos en orina era normal. El electroencefalograma mostraba un trazado de "burst-suppression" con ritmo lentificado y signos de afectación cerebral difusa. La TAC craneal fue normal. Fue tratado con benzoato sódico, dextrometorfán y posteriormente vigabatrina, resumiéndose en la tabla I los datos evolutivos y las dosificaciones.

Caso 3

Recién nacido, mujer, primer hijo de padres sanos sin antecedentes de interés. Embarazo sin incidencias. Parto eutócico a las 41 semanas. Apgar 9/10. Peso al nacer: 2.930 g. Durante las primeras 72 horas presenta dificultad para la lactancia materna, iniciando a continuación un cuadro de hipotonía y letargia, por lo que es ingresado. A las 10 horas la hipotonía se hace intensa e inicia crisis convulsivas, parciales y generalizadas, así como crisis de hipo. Debido al coma profundo se instaura ventilación mecánica. Ante la sospecha de un cuadro metabólico se realizan determinaciones de aminoácidos en plasma, orina y LCR. Los niveles de glicina en plasma eran de 1.860 nmol/ml y el índice de glicina LCR/plasma de 0,18. Estos datos, junto a la existencia de un trazado de "burst-suppression" en el electroencefalograma confirmaron el diagnóstico de HCN.

Unidad de Neonatal, ¹Metabolismo, ²Lactantes. Hospital Infantil «Miguel Servet». Zaragoza.

Correspondencia: Dr. Víctor Rebage Moisés. C/ Princesa 11-13, 3º A. 50005 Zaragoza

Recibido: Junio 1998

Aceptado: Septiembre 1998

Tabla I Tratamiento y evolución de los pacientes

	<i>Caso 1</i>	<i>Caso 2</i>	<i>Caso 3</i>
Tratamiento	Fenobarbital 6 mg/kg/día Ac. valproico 30 mg/kg/día (a partir del mes)	Benzoato sódico 700 mg/kg/día Dextrometorfán 5 mg/kg/día (tandas 5 días, descansando 2) Vigabatrina 50-74 mg/kg/día	Benzoato sódico 500 mg/kg/día Dextrometorfán 5-30 mg/kg/día Diazepam 1 mg/kg/día L-carnitina 100 mg/kg/día Analog GlyR
Evolución clínica	Crisis mioclónicas (hasta 30 al día) Retraso psicomotor severo Exitus a los 7 meses	Brotos (frecuentes crisis de mioclonías) Retraso psicomotor progresivo Pérdida seguimiento al año	Asintomático Hipotonía axial leve Brunnet-Lezine al 6º mes normal
Evolución EEG	Inicio: "burst suppression" 3 meses: trazado plano en área frontoparietal izq.	Inicio: "burst suppression" 3 meses: patrón lentificado, pero reactivo, no paroxismos 5 meses: "burst suppression"	Inicio: "burst suppression" 3 meses: normal 6 meses: normal
Evolución niveles de glicina en plasma	Inicio: 2.253 nmol/ml	Inicio: 927 nmol/ml Al mes de tratamiento: 180 nmol/ml	Inicio: 1.860 nmol/ml Al mes de tratamiento: 631 nmol/ml 5 meses: 321 nmol/ml

El perfil de ácidos orgánicos en orina fue normal. La TAC craneal fue también normal. A las pocas horas de confirmarse el diagnóstico se inició tratamiento con benzoato sódico, diazepam, L-carnitina y DM en dosis progresivas, y posteriormente alimentación exenta de glicina con Analog Gly®, reflejándose en la tabla I las dosis de los fármacos y evolución clínica, electroencefalográfica y bioquímica del paciente.

Comentarios

La HNC es un error congénito del metabolismo, autosómico recesivo, caracterizado por elevadas concentraciones de glicina en los fluidos corporales, especialmente en LCR. La enfermedad se debe a defectos moleculares del sistema enzimático de degradación de la glicina, con cuatro componentes proteicos individuales^(4,5). Hasta el presente, en pacientes con HNC se han descrito mutaciones responsables de defectos en las proteínas P, H y T^(4,6).

Desde el punto de vista clínico se han descrito cuatro formas de HNC, siendo la neonatal la más común. La forma atípica, menos frecuente, cursa con un retraso psicomotor menos profundo que la variedad neonatal⁽⁷⁾. Se han descrito también pacientes con fenotipo degenerativo por neuroacúmulo lipídico⁽⁸⁾ y casos neonatales, pero con hiperglicinemia transitoria⁽⁹⁻¹¹⁾. El diagnóstico de la afección se confirma por la demostración de niveles altos de glicina en plasma, y una relación entre la concentración glicina en LCR y la del plasma > a 0,09⁽⁷⁾, en ausencia de cetoacidosis y acidemia orgánica⁽¹²⁾.

Los efectos de la hiperglicinemia se atribuyen principalmente al efecto agonista de la glicina en el receptor excitatorio NMDA^(13,14). La hiperestimulación del receptor NMDA sería la responsable, en gran parte, de las convulsiones y de la lesión neuronal en la HNC^(12,13). Los avances producidos en el conocimiento de la fisiopatología de la afección han permitido el desarrollo de

tratamientos que pueden resultar beneficiosos en algunos pacientes con HNC.

La evolución de nuestros casos tratados con distintos protocolos según el año de aparición (1984, 1992, 1997) se resume en la tabla I. El primero recibió medicación anticonvulsivante que no controló las crisis, falleciendo a los 7 meses de vida. En el segundo comprobamos la eficacia del benzoato sódico (BS) a dosis altas, para disminuir de forma satisfactoria las concentraciones séricas de glicina, como señalaban diversos estudios⁽¹³⁾. En esos momentos acababa de postularse que el dextrometorfán (DM), antagonista no competitivo del receptor NMDA, resultaba beneficioso en algunos pacientes con HNC, por lo que lo utilizamos asociado al BS a 5 mg/kg/día, según la pauta propuesta por Hamosh y cols.⁽¹³⁾. A pesar de ello, la evolución del caso fue irregular, con frecuentes episodios convulsivos e importante retraso psicomotor.

Posteriormente, diversos autores comunicaron los beneficios terapéuticos con dosis de DM muy diferentes, existiendo un caso en que fue útil a dosis muy bajas (0,25 mg/kg/día)⁽¹⁵⁾. Al margen de estos casos excepcionales, las dosis variaban entre 5 y 35 mg/kg/día en función de su metabolismo. El DM tiene un metabolismo presistémico hepático intenso. Su aclaramiento plasmático está influenciado por una debrisoquina hidroxilada (CYP2D6), isoenzima del complejo citocromo P450, teniendo un control monogénico y una actividad enzimática polimorfa. El DM, por la acción de este complejo, se transforma en dextrometorfán (Dx), metabolito de menor actividad. En estudios de Arnold y cols.⁽³⁾ se demostraron dos fenotipos diferentes de HNC. El fenotipo metabolizador rápido, que determina la presencia de concentraciones altas de Dx al poco tiempo de su administración, y el fenotipo metabolizador lento, con niveles y dosis más bajas. Probablemente, según estos autores, un metabolismo acelerado puede ser modificado con la administración de un inhibidor del

CYP2D6 como la cimetidina, mientras que un metabolismo lento justificará la reducción de la dosis y aumento del intervalo de dosificación con fórmulas de liberación retardada.

En nuestra tercera observación, ante la imposibilidad de determinar niveles de DM y Dx, incrementamos progresivamente la dosis de DM hasta 30 mg/kg/día, logrando una desaparición de la actividad convulsiva, una normalización del electroencefalograma y desarrollo psicomotor, pese a permanecer aumentada la glicina en LCR. En este paciente, la menor reducción de los niveles de glicina ha sido compatible con una buena respuesta clínica, lo que sugiere una mejor utilización del tratamiento neuromodulador como la clave del éxito, y probablemente un fenotipo metabolizador más rápido del fármaco. Asimismo, la precocidad del tratamiento y la asociación del diazepam, inhibidor competitivo de los puntos de unión de la glicina en los receptores NMDA, ha podido influir en los efectos beneficiosos.

Como conclusión, hay que resaltar que pacientes con la misma forma clínica de HNC pueden responder mejor, cuanto más precoz, global y energética sea la terapéutica utilizada. La individualización de la dosis de DM, mediante determinación sistemática de sus niveles y su metabolito (Dx) podrían aportar datos positivos en el tratamiento de estos pacientes.

Bibliografía

- 1 Tada K, Hayasaka K. Non-ketotic hyperglycinemia: clinical and biochemical aspects. *Eur J Pediatr* 1987; **146**:221-227.
- 2 Boneh A, Degani Y, Harari M. Prognostic clues and outcome of early treatment of non-ketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol* 1996; **15**:137-141.
- 3 Arnold GL, Griebel ML, Valentine JL, Koroma DM, Kearns GL. Dextrometorfan in non-ketotic hyperglycinemia: metabolic variation confounds the dose-response relationship. *J Inher Metab Dis* 1997; **20**:28-38.
- 4 Kure S, Takayanagi M, Narisawa K, Tada K, Leisti J. Identification of a common mutation in Finnish patients with non-ketotic hyperglycinemia. *J Clin Invest* 1992; **90**:160-164.
- 5 Nyhan WL. Metabolism of glycine in the normal individual and in patients with non-ketotic hyperglycinemia. *J Inherited Metab Dis* 1982; **5**:105.
- 6 Baldellou A, Ruiz Echarri MP, Jiménez L, Lobera MP, Oliván MJ. Uso de benzoato sódico y dextrometorfán en la hiperглиcinemia no cetósica. *An Esp Pediatr* 1994; **41**:271-273.
- 7 Christodoulou J, Kure S, Hayasaka K, Clarke J. Atypical non-ketotic hyperglycinemia confirmed by assay of the glycine cleavage system in lymphoblasts. *J Pediatr* 1993; **123**:100-101.
- 8 Trauner Da Page T, Greco C, Sweetman L, Kulovich S, Nyhan WL. Progressive neurodegenerative disorder in a patient with non-ketotic hyperglycinemia. *J Pediatr* 1981; **98**:272.
- 9 Schiffman R, Kaye EM, Willis JK, Africk D, Ampola M. Transient neonatal hyperglycinemia. *Ann Neurol* 1989; **25**:201-203.
- 10 Vaquerizo J, Rincón P, Sánchez Alarcón J, Gómez Martín H, Alejo J, Cardesa JJ. Hiperглиcinemia no cetósica. Forma neonatal transitoria. *Rev Neurol (Barc)* 1996; **24**:293-295.
- 11 Eyskens FJM, Van Doorn JWD, Mariën P. Neurologic sequelae in transient non-ketotic hyperglycinemia of the neonate. *J Pediatr* 1992; **121**:620-621.
- 12 Ponsot G. Hyperglycinémie sans cétose et dysfonctionnement des récepteurs NMDA. *Arch Pédiatr* 1996; **3**:172s-175s.
- 13 Hamosh A, McDonald JW, Valle D, Francomano CA, Nedermeyer E, Johnston MV. Dextrometorfan and high-dose benzoate therapy for non-ketotic hyperglycinemia in an infant. *J Pediatr* 1992; **121**:131-135.
- 14 Schmitt B, Steinmann B, Gitzelmann R, Thun-Hohenstein L, Mascher R, Dumermuth G. Non-ketotic hyperglycinemia: Clinical and electrophysiologic effects of dextrometorphan, an antagonist of the NMDA receptor. *Neurology* 1993; **43**:421-424.
- 15 Alemzadeh R, Gammeltoft K, Matteson K. Efficacy of low-dose dextrometorphan in the treatment of non-ketotic hyperglycinemia. *Pediatrics* 1996; **97**:924-926.