

# HIPERGLICINEMIA NO CETÓSICA NEONATAL: PRESENTACIÓN DE CASO

## NON-KETOTIC NEONATAL HYPERGLYCINEMIA: CASE REPORT

Sebastián Peláez Arroyave<sup>1</sup>

Feliza Restrepo<sup>2</sup>

Andrés Arbeláez<sup>2</sup>

Ana Londoño<sup>2</sup>

Natalia Montes<sup>2</sup>

### PALABRAS CLAVE (DeCS)

Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos  
Hiperglicinemia no cetósica  
Imagen por resonancia magnética

### KEY WORDS (MeSH)

Amino acid metabolism, inborn errors  
Hyperglycinemia, nonketotic  
Magnetic resonance imaging

### RESUMEN

La hiperglicinemia no cetósica es un error innato del metabolismo del aminoácido glicina. Es una entidad rara que se manifiesta de manera clásica en el período neonatal con convulsiones intratables y apneas que requieren asistencia ventilatoria prolongada. Se presenta el caso de un lactante de 2 meses de edad con deterioro neurológico desde el tercer día de vida y convulsiones. Se describen los hallazgos en imágenes por resonancia magnética y espectroscopia por resonancia magnética.

### SUMMARY

Non-ketotic hyperglycinemia is an autosomal recessive inborn error of metabolism of the amino acid glycine. It is a rare entity with classical manifestations in the neonatal period, consisting of intractable seizures and apneas that require prolonged ventilation support. Presented here is a case report of a two-month old infant with seizures and evidence of neurological impairment since the third day of life. Magnetic Resonance Imaging (MRI) and MR Spectroscopy (MRS) findings are described.

### Introducción

La hiperglicinemia no cetósica es una enfermedad rara, producida por un error innato del metabolismo, de tipo autosómico recesivo, en el cual existe una deficiencia del sistema de partición de la glicina, que permite su acumulación en todos los tejidos, principalmente en el sistema nervioso central. La mayoría de los síntomas y signos son ocasionados por su efecto inhibitorio en receptores del tallo cerebral y de la médula espinal, y por su efecto excitatorio en la corteza cerebral al estimular receptores N-metil-D-aspartato. Se han descrito las manifestaciones más frecuentes en imágenes por resonancia magnética (IRM) en algunas presentaciones de caso, en los cuales se han demostrando las áreas de mielinización normal al nacimiento como sitios característicos del daño, visualizados principalmente en las secuencias de difusión.

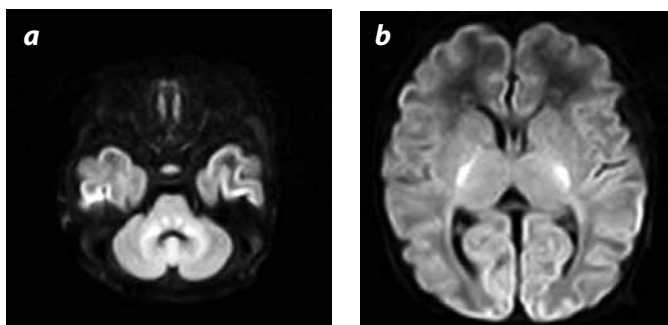
### Caso clínico

Se presenta el caso de un bebé de dos meses de edad, producto del cuarto embarazo, tercer hijo vivo, padres no consanguíneos con controles prenatales normales, con peso al nacer de 2.800 gramos y talla de 48 cm. Tuvo alta hospitalaria temprana. Al tercer día de vida es hospitalizado en otra institución por presentar mala succión, llanto débil, hipotonía y síndrome convulsivo. Le iniciaron manejo con trileptal y fenobarbital.

Le realizaron estudios neurofisiológicos que evidenciaron: trazado electroencefalográfico de sueño anormal por ausencia de patrones electrofisiológicos esperados para la edad y presencia de actividad epileptiforme multifocal, altamente sugestivo de hipsarritmia. Le realizaron una prueba de tamizaje para enfermedades metabólicas por espectrometría de masas en tándem, el cual fue normal para 64 enfermedades y 6 perfiles.

<sup>1</sup> Médico residente de radiología, Universidad CES, Medellín, Colombia.  
<sup>2</sup> División de Neuroradiología, Link, Diagnóstico Digital, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Adicionalmente, le realizaron una primera IRM de cerebro (figura 1), que evidenció una restricción a la difusión en la topografía de los brazos posteriores de las cápsulas internas. Tales hallazgos se interpretaron inicialmente como encefalopatía hipóxico-isquémica.



Figuras 1a y 1b. IRM obtenida al tercer día de vida. Las imágenes de difusión (b1000) muestran hiperintensidad de ambos brazos posteriores de las cápsulas internas, núcleos dentados y tractos pontinos dorsales. Estos hallazgos se interpretaron inicialmente como encefalopatía hipóxico-isquémica.

Después del alta, el paciente continuó con múltiples crisis convulsivas de difícil control e hipotonía. Al mes de edad le realizaron nuevamente un estudio de IRM con espectroscopia (sRM) (figura 2), para descartar un posible diagnóstico clínico de enfermedad mitocondrial. La IRM mostró persistencia de la restricción a la difusión en la topografía de los brazos posteriores de las cápsulas internas, con afectación de los tractos pontinos y los núcleos dentados. En la sRM no se encontró lactato.

El paciente no mejora clínicamente y ante la sospecha de un error innato del metabolismo, a los dos meses de edad es remitido a nuestra institución, donde es evaluado por el grupo de Errores Innatos del Metabolismo. Dentro de los estudios se realizó un estudio de IRM cerebral y sRM multivoxel 2D con tiempos de ecocorto (30 ms) y largo (135 ms) (figura 3). La IRM demostró persistencia en la restricción a la difusión en los brazos posteriores de las cápsulas internas, en los tractos pontinos y en los núcleos dentados.

La sRM con TE de 135 ms muestra la presencia de pico de glicina-mioinositol a 3,6 ppm. Adicionalmente, se observó glutamina, lactato y alanina, que se correlacionaron con encefalopatía

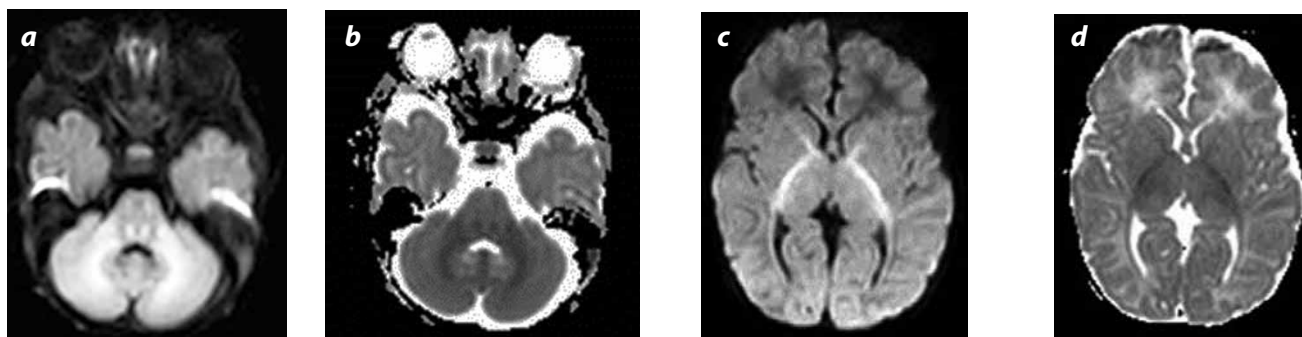
epileptiforme. Con estos hallazgos se realizó el diagnóstico por imagen de hiperglicinemia no cetósica neonatal. Se realizó un nuevo estudio neurofisiológico que demostró un patrón de *estallido-supresión*, el cual ha sido informado en esta entidad. Así, se inició tratamiento con dextrometorfano, levetiracetam y carnitina, con lo que se logró controlar los episodios ictales y aumentar el número de episodios de vigilia y mayor relación con el medio por parte del paciente.

## Discusión

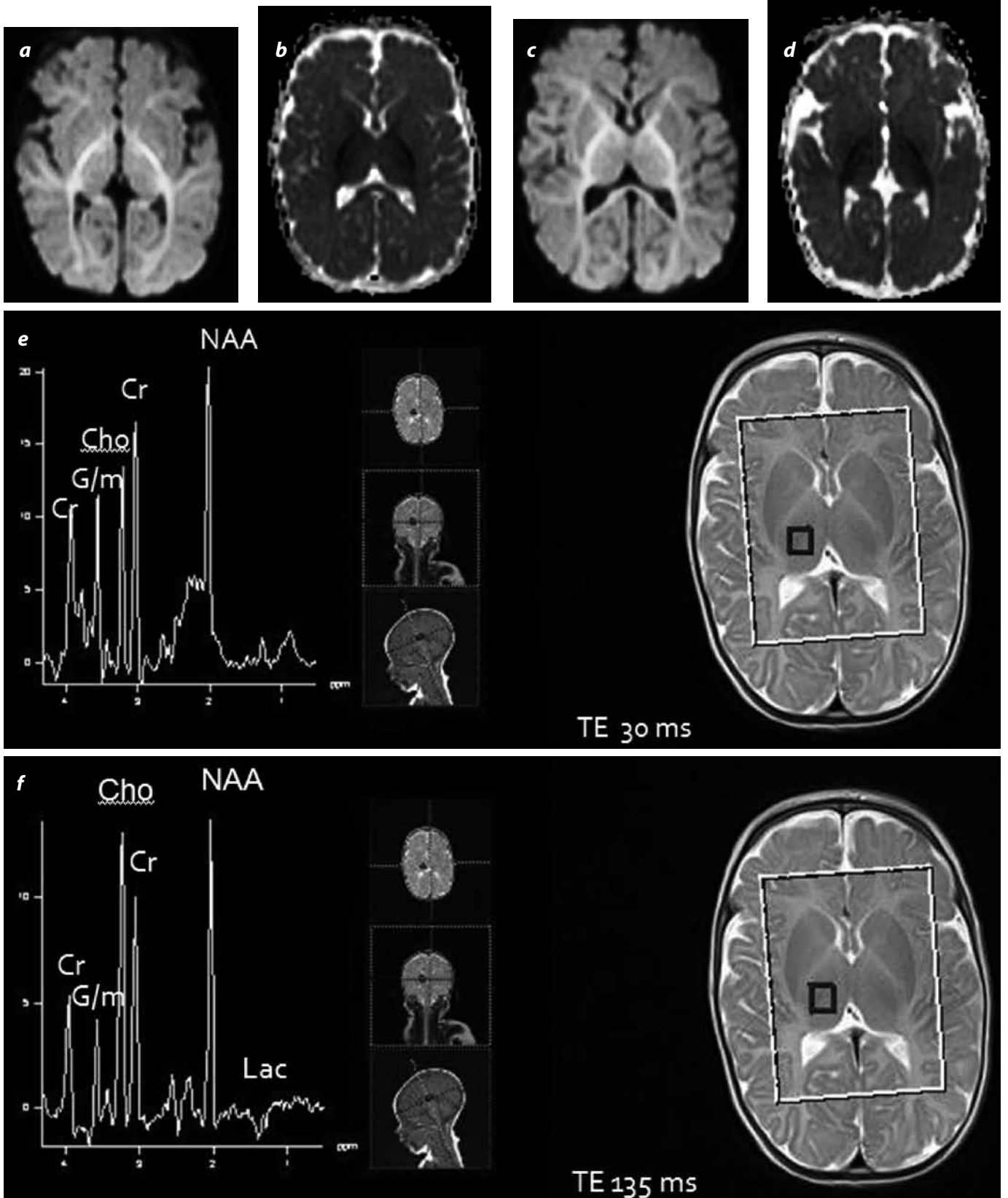
La hiperglicinemia no cetósica es una entidad rara. Se ha observado una mayor incidencia de este trastorno en la población finlandesa, con una incidencia de 1:55.000 nacidos vivos (1). En Columbia Británica la incidencia es de 1:63.000 nacidos vivos (2). No disponemos de datos en nuestro medio.

Es un error innato del metabolismo autosómico recesivo, causado por deficiencia del sistema de partición de la glicina, el cual es un complejo enzimático mitocondrial responsable del catabolismo de la glicina en dióxido de carbono y metilentetrahidrofolato. En esta entidad hay acumulación excesiva de glicina en todos los compartimientos del cuerpo, especialmente en sistema nervioso central, que genera una gran estimulación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) en el área cortical. Ello, a su vez, ocasiona un grave daño neurológico. Estudios en ratas indican que además del daño generado por la excitación excesiva de receptores NMDA, la glicina en altas concentraciones genera estrés oxidativo de las células en la corteza cerebral, con liberación de radicales libres de oxígeno, los cuales producen peroxidación lipídica en las membranas celulares (3).

Los pacientes con esta patología usualmente presentan síntomas neurológicos graves y sufren de episodios agudos de convulsiones intratables con leucoencefalopatía. La mayoría muere en el periodo neonatal debido a falla respiratoria. Los pacientes que sobreviven al periodo neonatal tienen secuelas permanentes y convulsiones intratables. No hay estudios que demuestren un patrón típico en el electroencefalograma de neonatos con esta enfermedad; pero al revisar la literatura se encuentran múltiples presentaciones de casos donde el electroencefalograma registra un patrón de *estallido-supresión*, como el caso del paciente que se presenta (4,5).



Figuras 2a, 2b, 2c y 2d. IRM obtenida al mes de vida. Las imágenes de b1000 (a y c) y el mapa del ADC (b y d) evidencian restricción a la difusión en cápsulas internas, tractos pontinos dorsales, pedúnculos cerebelosos medios y núcleos dentados. Los hallazgos persisten en el tiempo, lo cual no corresponde a la evolución natural de una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal.



Figuras 3a, 3b, 3c, 3d, 3e y 3f. IRM realizada al segundo mes de vida. Las imágenes de b1000 (a y c) y las del mapa del ADC (b y d) muestran persistencia de los hallazgos visualizados en los estudios anteriores. Las figuras e y f muestran espectroscopia por resonancia magnética con TE de 30 ms y TE de 135 ms, respectivamente. Ello señala la presencia del complejo mioinositol/glicina (G/m) a 3,56 ppm, que confirma el diagnóstico de hiperglicemia no cetósica. Se observan, además, picos de glutamina, alanina y lactato (dupleta invertida en 135 ms) por encefalopatía epileptiforme.

El tratamiento estándar para esta entidad incluye la reducción de la glicina con benzoato de sodio y el bloqueo de los receptores NMDA con antagonistas tipo dextrometorfano y ketamina. El benzoato se une a la glicina para formar hipurato, posteriormente eliminado por los riñones (6). Como en este caso, es clásico encontrar un embarazo y parto normales, posteriormente apnea (por efecto inhibitorio de la glicina en el tallo cerebral) y convulsiones (por efecto excitatorio de la glicina en la corteza cerebral), que mejora gradualmente con la prescripción de benzoato y dextrometorfano.

Los hallazgos en IRM informan en la mayoría de los casos pérdida de volumen de la sustancia blanca, asociada a adelgazamiento del cuerpo calloso, pérdida de volumen de los núcleos grises de la base e hipoplasia cerebelosa (7). Estos hallazgos son de tipo inespecífico y usualmente son observados en pacientes que superan el primer año de edad. Las secuencias de sRM muestran la presencia de pico de glicina a 3,6 ppm con TE intermedio o TE largo.

Los picos de glicina y mioinositol son difíciles de separar en TE corto, lo que no permite caracterizar adecuadamente el pico de glicina. En TE de 30 ms se observa mioinositol a 3,55 ppm, el cual es esperado para un niño de dos meses. Sin embargo, como el mioinositol tiene tiempo de relajación T2 más corto que la glicina, su señal desaparece con TE largo y por esto la presencia del complejo mioinositol/glicina en TE largo (>135 ms) es sospechosa de la enfermedad.

Existen pocos casos en la literatura acerca de los hallazgos por IRM en hiperglicinemia no cetósica neonatal. Histopatológicamente, se describe la presencia de mielinopatía vacuolizante, pero, obviamente, las áreas mielinizadas son las que sufren de vacuolización, desmielinización y astrocitosis (8). Se ha informado entonces que la restricción al movimiento browniano del agua en las secuencias de difusión se debe a la acumulación de líquido entre las capas de las lamelas de mielina, secundario a la coalescencia de las pequeñas vacuolas (9).

Los hallazgos son visualizados característicamente en las secuencias de difusión B1000 y mapas del coeficiente de difusión aparente (ADC), que evidencia restricción a la difusión en áreas de sustancia blanca, que normalmente están mielinizadas al nacer: el brazo posterior de la cápsula interna, los pedúnculos cerebrales, la sustancia blanca profunda del cerebelo, la región dorsal del tallo cerebral y el aspecto lateral de los tálamos (9-11). Estos hallazgos también pueden observarse en casos de encefalopatía hipóxico-isquémica y especialmente en pacientes posreanimación. Por esta razón, para un adecuado diagnóstico, es fundamental correlacionar los antecedentes perinatales. En aquellos pacientes en los cuales no hay historia de hipoxia neonatal, la hiperglicinemia no cetósica, debe ser considerada la primera opción diagnóstica.

El diagnóstico diferencial por imagen también debe incluir la enfermedad de la orina con olor a Jarabe de Arce, otro error innato del metabolismo que puede presentar los mismos hallazgos en IRM. La sRM permite aclarar el diagnóstico, ya que en esta entidad, no se observa pico de glicina.

## Conclusión

La hiperglicinemia no cetósica es un raro trastorno autosómico recesivo del metabolismo de la glicina. Esta entidad debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de neonatos que luego de un embarazo y parto normales presenten apneas, convulsiones intratables y electroencefalograma con patrón de estallido-supresión. Los hallazgos en IRM permiten un diagnóstico temprano, pues muestran restricción a la difusión en los tractos córtico-espinales y núcleos dentados con elevación del pico de glicina en sRM con TE intermedios o largos.

## Referencias

1. Rossi S, Daniele I, Bastrenta P, et al. Early myoclonic encephalopathy and nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol.* 2009;41:371-4.
2. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics.* 2000;105:e10.
3. Leipnitz G, Solano AF, Seminotti B, et al. Glycine provokes lipid oxidative damage and reduces the antioxidant defenses in brain cortex of young rats. *Cell Mol Neurobiol.* 2009;29:253-61.
4. Martínez A, Roche MC, López V, et al. Trazado EEG neonatal de salva-supresión. Factores etiológicos y evolutivos. *Rev Neurol.* 2001;33:514-8.
5. Kamate M, Mahantshetti N, Chetal V. Early myoclonic encephalopathy: Case report. *Indian Pediatr.* 2009;46:804-6.
6. Knoblauch JM, Scott DK, Smith LD, et al. Determination of benzoic acid in serum or plasma by gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS). *Methods Mol Biol.* 2010;603:121-8.
7. Culjat M, Benjak V, Dasovic-Buljevic A, et al. Magnetic Resonance findings in a neonate with nonketotic hyperglycinemia: case report. *J Comput Assist Tomogr.* 2010;34:762-5.
8. Van der Knaap MS, Valk J. *Magnetic resonance of myelin, myelination, and myelin disorders.* New York: Springer-Verlag; 1995.
9. Khong PL, Lam BC, Chung BH, et al. Diffusion-weighted MR imaging in neonatal nonketotic hyperglycinemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:1181-3.
10. Mourmans J, Majoie CBLM, Barth PG, et al. Sequential MR imaging changes in nonketotic hyperglycinemia. *Am J Neuroradiol.* 2006;27:208-11.
11. Sener RN. Nonketotic hyperglycinemia: diffusion magnetic resonance imaging findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27:538-40.

## Correspondencia

Sebastián Peláez  
Universidad CES  
Calle 10A No. 22-04  
Medellín, Antioquia  
salival83@hotmail.com

Recibido para evaluación: 24 de marzo del 2011

Aceptado para publicación: 17 de julio del 2011