

KLİNİK MÜŞAHİDƏLƏR

YENİDOĞULANLARDA NONKETOTİK HİPERQLİSİNEMİYA.

Salehova G.B., Qasımova Y.A.

K.Y.Fərəcova adına Elmi Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

Nonketotik hiperqlisinemiya və ya glisin ensefalopatiyası - mitoxondrial qlisin ferment kompleksinin aktivliyinin olmaması səbəbindən qlisinin parçalanması qüsuru nəticəsində meydana gələn, toxumalarda glisinin yığılması ilə xarakterizə olunan, otozomal resessiv yolla ötürülən nadir irsi amin turşu mübadilə pozulması xəstəliklərindən biridir. Ən çox neonatal dövrdə rast gəlinir və doğuşdan tamamilə sağlam körpələrdə şiddətli hipotoniya, süstlük, əmmənin pozulması, qusma, qıcolmakimi əlamətlərlə özünü biruzə verir. Diaqnoz qan plazmasında və onurğa beyini mayesində qlisinin təyini vəgenetik müayinə ilə təsdiqlənir, lakin hazırda glisin ensefalopatiyasının təsirli müalicəsi yoxdur və müalicənin əsas hədəfi sodyum benzoatdan istifadə edərək glisinreseptorlarını N-metil-D-aspartat reseptoru səviyyəsində bloklayaraq plazmadakı glisin konsentrasiyasını azaltmaqdan ibarətdir.

Açar sözlər: metabolik xəstəlik, nonketotik hiperqlisinemiya, qıcolma, qlisin.

İrsi mübadilə pozulmaları və ya irsi mübadilə xəstəlikləri tibbin ən aktual, hələ də öz həllini tapmamış problemlərindən biridir, belə ki, xəstəliklərin klinik əlamətlərinin müxtəlif olması, diaqnostika və müalicəsində çətinliklər yaradır və erkən əlillik və körpə ölümünün səbəbi kimi göstərilir [1].

İrsi mübadilə xəstəlikləri zülal, karbohidrat və yağ turşularının sintezi və ya parçalanmasında iştirak edən fermentlərin genetik qüsuru nəticəsində yaranan patoloji vəziyyətdir [2]. İrsi aminturşu mübadiləsinin pozulma xəstəliklərində də orqanizmdə amin turşularının mübadilə prosesində iştirak edən bir sıra fermentlərin çatışmazlığı qeyd olunur və bu mübadilə pozulmasının 4 tipi vardır:

- aminturşuların qanda və sidikdə artması ilə müşayət olunan aminoasidopatiyalar – fenilketonuriya, histidinemiya, hiperqlisinemiya, hiperlizinemiya, tirozinemiya və s. aiddir.

- aminturşuların yalnız sidikdə artması ilə müşayət olunan aminoasidopatiyalar (qanda onların səviyyəsi dəyişməmiş qalır)-homosistinuriya aid edilir.

- aminturşuların nəql olunması sisteminin irsi pozulması - sistinuriya, hiperqlisinuriya və s. daxildir.

- ikincili olaraq tubulyar çatışmazlıq zamanı yaranan ikincili hiperaminoasiduriyalar [1,3].

Nonketotik hiperqlisinemiya (NKH) və ya glisin ensefalopatiyası - mitoxondrial qlisin

ferment kompleksinin aktivliyinin olmaması səbəbindən qlisinin parçalanması qüsuru nəticəsində meydana gələn, toxumalarda glisinin yığılması ilə xarakterizə olunan, otozomal resessiv yolla ötürülən nadir irsi amin turşu mübadilə pozulması xəstəliklərindən biridir [3,4]. Yenidə doğulanlarda xəstəliyin rastgəlmə tezliyi 1/250000 və əsas genetik qüsurları glisini parçalayan dörd spesifik zülaldan ibarət olan mitoxondrial ferment kompleksinin aktivliyinin olmamasıdır: piridoksal fosfatdan asılı P zülalı, tetrahidrofolat tələb edən T zülalı, fermentə hidrogen daşıyan H zülalı və bir növ lipoamid dehidraz olan L zülalı [1,4,5]. Bu ferment kompleksinin zülallarının və ya onların ko-faktorlarının hər hansı birinin tam və ya qismən çatışmazlığı nəticəsində glisinin toxumalarda parçalanması pozulur və xəstəlik mənzərəsi beyin toxumasında yığılan glisinin toksik təsirləri nəticəsində inkişaf edir [2,6]. Xəstəliyin dörd klinik forması var: neonatal və infantil, onlar öz növbəsində yüngül və ağır gedişli formaya ayrılır [3,7]. Ən çox rast gəlinən neonatal formadır, belə ki, bu zaman körpələr sağlam doğulur, lakin sonradan ilk həftələrdə əmmə zəifliyi və süstlük, qıcolma kimi əlamətlərlə özünü biruzə verir və bu simptomlar sürətlə irəlləyərək neonatal dövrdə apnoe və koma ilə nəticələnə bilər [2,8].

Doğuşdan tamamilə sağlam olan yenidoğulanlarda əmmənin zəif olması, süstlük, davamlı çəki itirmə, mədə-bağırsaq pozğunluq-

ları, səbəbsiz qıcolmaların olması metabo-lik xəstəliklərə, o cümlədən də nonketotik hiperqlisinemiyanın mövcudluğuna şübhə yaratmalıdır [1,6,9]. Yenidoğulanlarda nonketotik hiperqlisinemiya, demək olar ki, həmişə təcili yanaşmağı tələb edən hal kimi qəbul edilməlidir, çünki diaqnozda gecikmə xəstənin əlilliyinə və hətta ölümünə gətirib çıxara bilər [7,10]. NKH-nın dərman müalicəsi erkən neonatal dövrdə bir qədər faydalı ola bilər, lakin qlisinin uzun müddətli toksik təsiri nəticəsində beyin zədələnməsinin qarşısını almaq qeyri mümkündür [4,8,11]. NKH müalicəsində Na-benzoat məhlulunun və tam hidrolizə olunmuş qidanın təyini faydalı ola bilər, bu zaman xəstəliyin ağırlıq dərəcəsini, əlilliyin və ölümün nisbətən qarşısını almaq mümkündür [5,12].

Beləliklə, nonketotik hiperqlisinemiyanın zamanında aşkar edilməsi, müvafiq müalicəsinin təyin olunması, bu xəstəlikdən ölüm və əlilliyin qarşısının alınmasında həll edici rol oynaya bilər.

Klinik müşahidə. Xəstə (t/k 5167) uzaq qohum evliliyindən, 25 yaşlı ananın ilk hamiləliyindən, vaxtında, sağlam, 3000 qr. çəkili təbii yolla doğulan oğlan uşağı K.Y.Fərəcova adına ETPİ-yə 3-cü dəfə təkrar daxil olub. Hal-hazırda 4 aylıqdır, bədən kütləsi 3000qr. İlk dəfə yenidoğulma dövründə, həyatının üçüncü günündən Anesteziologiya reanimasiya və intensiv terapiya şöbəsində - Neonatal sarılıq, bətdaxili infeksiya diaqnozu ilə müalicə alıb, nisbi yaxşılaşma ilə evə gedib. Təkrar 1 aylığında tez-tez təkrarlanan qusma, əmmə zəifliyi, süstlük şikayətləri ilə ambulator müraciət edib və gastroezofagial refluks diaqnozu ilə müalicə alıb. Stasionara son müraciətinin səbəbi süstlük, əmmənin iki gündür çətinləşməsi, qıcolmaların baş verməsi olmuşdur. Daxil olarkən xəstənin vəziyyəti çox ağır qiymətləndirilmişdir. Uşaqda qıcolmalar və bunun nəticəsində tənəffüs çatışmazlığı inkişaf etmişdir, xəstə tibbi göstərişlə intubasiya olunaraq süni ventilyasiya aparatında respirator dəstək almışdır. Huşu soporoz, fiziki inkişafın geriliyi qeyd olunur; başı dairəvi formadadır, b/ə 2,5x2,5 sm., batıqdır. Dərisi avazımış, qurudur. Dərinin turqoru və elastikliyi aşağı enmişdir. Çəki defisiti 50% təşkil edir. Döş sümüyü batıqdır, tənəffüs aktında köməkçi

qrup əzələlər iştirak edir, auskultasiya zamanı hər iki ağciyər üzərində sərt tənəffüs eşidilir. Ürək tonları karlaşmışdır. Qarnı yumşaqdır, qaraciyər saq qabırğa qövsündən 3,5 sm. aşağıda əllənir, dalaq əllənmir, fizioloji aktlar sərbəstdir.

Xəstənin anamnezini (qohum evliliyi, təkrar xəstəxanaya daxil olma, çəki defisiti, davamlı qusma, süstlük, qıcolmaların olması) və hazırkı vəziyyətini nəzərə alaraq metabolik xəstəliyə şübhə yaranmışdır və aşağıdakı laborator müayinələr aparılmışdır:

Qanın ümumi müayinəsi: HGB-8,9q/l, HCT: 26%, RBC-3,21x10¹², WBC-16x10⁶, PLT-170000, çub-2,0%, seqm-68%, eoz-3%, limf-25 %, mon-2% EÇS-10 mm/saat

Qanın biokimyəvi müayinəsi: ümumi zülal-34q/l, AST: 280 U/L, ALT: 185 U/L, CRP: 12 mg/L, kreatinin-49 mmol/l, sidik cövhəri-17mmol/l, albumin-25q/l

Qanın turşu-qələvi müvazinəti: pH 7.00, pCO₂ 12, HCO₃: 2,2, BE: -25, Anion defisiti-41,4, laktat - 7,3mmol/l; Na-149mmol/l, K-2,6mmol/l, Ca-0,7mmol/l, Cl-108 mmol/l, şəkər-9,3 mmol/l

Qanda amin turşularından qlisinin səviyyəsi: 724,2mmol/l (N-111-420), ammoniyak- 783,6 (N-60-150).

Sidiyin ümumi müayinəsi: sıxlıq-1026, ke-ton -mənfi, qlukoza-mənfi, zülal++.

Döş qəfəsinin rentgen müayinəsi: bronx-ağciyər şəkli güclənmişdir, pnevmonik kolgələr izlənilir.

Neyrosoqrafiya: Beyin qan dövranının pozulması.

Abdominal USM-Qaraciyər 80*54 mm (N=60*40).

Aparılan kliniko-laborator müayinələrə əsasən xəstəyə aşağıdakı klinik diaqnoz qoyulmuşdur: Nonketotik hiperqlisinemiya. Toksi-kodistrofik vəziyyət. Beyin qan dövranının pozulması.

Aparılan intensiv terapiyaya baxmayaraq, uşağın vəziyyətində müsbət dinamika qeyd olunmurdu, tədricən komatoz vəziyyət inkişaf etmişdir və uşağın həyatını xilas etmək mümkün olmamışdır.

Beləliklə, yuxarıda qeyd olunanları nəzərə alaraq vurğulamaq lazımdır ki, öncə ilk günlərindən sağlam görünən, lakin sonradan aktivliyi və əmmə qabiliyyəti aşağı düşən, süstləşən, qıcolma keçirən körpələrdə nonketotik hiperqlisinemiya kimi metabolik xəstəliklərin ola biləcəyini unutmamalıyıq.

ƏDƏBİYYAT:

1. Van Hove JL, Lohr NJ. Metabolic and monogenic causes of seizures in neonates and young infants. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 214-230.
2. Cook P, Walker V. Investigation of the child with an acute metabolic disorder. *J ClinPathol* 2011; 64: 181- 191.Lee WT.
3. Mastrangelo M, Celato A, Leuzzi V. A diagnostic algorithm for the evaluation of early onset genetic metabolic epileptic encephalopathies. *Eur J PaediatrNeurol* 2012; 16: 179-191.
4. Gündüz M, Ünal S, Okur İ, Ayrancı-Sucaklı I, Güzel F, Koç N Neonates with inborn errors of metabolism: spectrum and short-term outcomes at a tertiary care hospital. *The Turkish journal of pediatrics*.2015; 57(1):45
5. Demirel N, Bas AY, Zenciroğlu A, Aydemir C, Kalkanoglu S, Coskun T. Neonatal non ketotic hyperglycinemia: report of five cases. *PediatrInt* 2008;50:121-123.
6. Rossi S, Daniele I, Bastrenta P, Mastrangelo M, Lista G. Early myoclonic encephalopathy and non ketotic hyperglycinemia. *PediatrNeurol* 2009;41:371-374.
7. Fürwentsches A, Bussmann C, Ramantani G, Ebinger F, Philippi H, Pöschl J et al. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures: A pilot study. *Seizure* 2010;19:185-189.
8. Mutlu M, Aslan Y, Saygın B. Non-ketotic hiperglisinemi: vakasunumu. *J Child* 2011;11:29-31. 5.
9. Terek D, Koroglu OA, Gunes S, Yalaz M, Akisu M, Ucar SK, et al. Diagnostic tools of metabolic and structural brain disturbances in neonatal non-ketotic hyperglycinemia. *Pediatr Int* 2012;54:717-720.
10. Hennermann JB, Berger JM, Grieben U, Scharer G, Van Hove JL. Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: a clinical survey. *J Inher Metab Dis* 2012;35:253- 261.
11. Ünal Ö, Haliloğlu G, Coşkun T. Epileptik Ensefalopatiler. In: Coşkun T, Yurdakök M (eds). *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*. 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitab evleri, 2014:221-263.
12. Nagehan Katipoğlu, Demet Terek, Mehtar Kağnıcı, Orkide Güzel, Şebnem Çalkavur, Sertaç Arslanoğlu. Non ketotic hyperglycinemia in the Neonatal Period: Clinical Features, Diagnosis and Treatment. *Tepecik Eğit. Hast. Derg.* 2017; 27(2): 143-149.

РЕЗЮМЕ

Некетотическая гиперглицинемия новорожденных

Салехова Г.Б., Гасымова Е.А.

Научно-Исследовательский Институт Педиатрии им. К.Фараджевой

Ключевые слова: *метаболические болезни, некетотическая гиперглицинемия, судороги, глицин.*

Некетотическая гиперглицинемия или глициновая энцефалопатия - редкое генетическое метаболическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризуется дефицитом активности фермента расщепления глицина и, как следствие, накоплением большого количества глицина во всех тканях и жидкостях организма, включая головной мозг. Неонатальные формы начинают проявляться в первые часы и дни жизни в виде прогрессирующей вялости, гипотонии и миоклонических судорог, ведущих к апноэ и, часто, к смерти. Выжившие дети имеют глубокую умственную отсталость и трудно контролируемые судороги. Одновременное исследование глицина в плазме крови и спинномозговой жидкости, а также молекулярно-генетическое тестирование биаллельных генов посредством секвенирования гена являются базовой диагностикой некетотической гиперглицинемии. Однако эффективного лечения тяжелой глициновой энцефалопатии на сегодняшний день не существует, а основная задача лечения заключается в снижении концентрации глицина бензоатом натрия в

плазме путем блокирования глицинергических рецепторов на уровне рецептора N-метил-D-аспартата.

SUMMARY

Nonketotic hyperglycynemia in newborns

Salekhova G.B., Gasimova Y.A.

Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Y.Farajova

Keywords: *metabolic disease, non-ketotic hyperglycinemia, seizures, glycine*

Non-ketotic hyperglycinemia or glycine encephalopathy is a rare genetic metabolic disease with an autosomal recessive mode of inheritance, characterized by a deficiency in the activity of the glycine cleavage enzyme and, as a consequence, the accumulation of large amounts of glycine in all tissues and body fluids, including the brain. Neonatal forms begin to appear in the first hours and days of life in the form of progressive lethargy, hypotension and myoclonic seizures, leading to apnea and, often, death. Surviving children have profound mental retardation and hard-to-control seizures. Simultaneous study of glycine in blood plasma and cerebrospinal fluid, as well as molecular genetic testing of biallelic genes through gene sequencing are the basic diagnostics of non-ketotic hyperglycemia. However, there is currently no effective treatment for severe glycine encephalopathy, and the main goal of treatment is to reduce the concentration of glycine with sodium benzoate in plasma by blocking glycinergic receptors at the level of the N-methyl-D-aspartate receptor.

Qasimova Yeganə Aydın qızı

Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

E-mail: doctor.qasimova@bk.ru

Redaksiyaya daxil olub: 15.04.2021

Çapa qəbul olunub: 04.05.2021

Rəyçi: t.e.d., dosent Hacıyeva A.S.