

Невмержицкая К.С., Кензина О.И., Кабдрахмаова О.Т., Сумина М.Г.

## Некетотическая гиперглицинемия: случай из практики

1 - ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, г. Екатеринбург, 2 - ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница №1», Екатеринбург

Nevmerzhtskaya K.S., Kenzina O.I., Kabdrakhmanova O.T., Sumina M.G.

### Nonketotic hyperglycinemia: case report

#### Резюме

Некетотическая гиперглицинемия (НКГ) – редкая форма аутосомно-рецессивной метаболической энцефалопатии, вызванная дефектом глицин-расщепляющей ферментной системы, приводящим к накоплению глицина во всех тканях организма. Мы приводим клиническое наблюдение младенца, который на третьи сутки жизни развил мышечную гипотонию, апноэ и кому. Для подтверждения диагноза мы использовали селективный биохимический скрининг, а так же данные нейровизуализации и электроэнцефалографии. В статье обсуждается важность ранней диагностики для определения прогноза заболевания, а так же для получения возможности пренатальной диагностики последующих беременностей в семье.

**Ключевые слова:** некетотическая гиперглицинемия, ранняя миоклоническая энцефалопатия, селективный биохимический скрининг

#### Summary

Nonketotic hyperglycinemia is a rare autosomal recessive metabolic encephalopathy usually presenting in the neonatal period. It is an inborn error of glycine metabolism caused by deficiency in the glycine cleavage system and characterized by the accumulation of glycine in all body tissues. We introduced a newborn presented on the third day of life with hypotonia, poor feeding, apnea and coma. We performed extensive investigations before reaching the diagnosis including metabolic screen, electroencephalography, and magnetic resonance imaging. We discuss the importance of early recognition of symptoms, using selective metabolic screen to have a clear prognosis. It also helps in genetic counseling and prenatal diagnosis can be offered at the subsequent pregnancy.

**Key words:** nonketotic hyperglycinemia, early myoclonic encephalopathy, selective metabolic screen

#### Введение

Метаболические энцефалопатии в неонатальном периоде могут быть связаны с наследственными и экзогенными повреждающими факторами. Они нередко представляют собой серьезную диагностическую задачу ввиду неспецифичности клинической картины. Указывать на заболевание обмена веществ с синдромом неонатальной энцефалопатии могут необъяснимое угнетение сознания, судороги, изменение мышечного тонуса и сухожильных рефлексов, нарушение глотания и офтальмоплегия [1]. В этой статье мы представляем современные взгляды на этиологию, механизмы развития и клинико-инструментальные характеристики одной из форм метаболических энцефалопатий – некетотической гиперглицинемии. Кроме того, мы приводим клиническое наблюдение подтвержденного случая НКГ с типичным развитием заболевания.

В настоящее время известно, что НКГ – это редкое генетически детерминированное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Оно встречается с высокой частотой в Финляндии (1:55000), некоторые виды мутаций имеют высокую распространенность в инбредных арабских поселениях Израиля [2].

#### Этиология и патогенез

Глицин – заменимая аминокислота, представляет собой нейромедиатор, пропускающий ионы хлора через ионотропные рецепторы, создавая ингибирующие постсинаптические потенциалы. Тормозное действие глицина в основном реализуется в стволе головного мозга и в спинном мозге. Параллельно с этим глицин представляется агонистом глутамата в коре головного мозга, способствуя возбуждающей активности рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) [3].

Развитие глицинемии связано с недостаточностью митохондриальной глицин-расщепляющей ферментной системы. Эта система включает четыре фермента. Наиболее часто (70%-75% случаев) заболевание развивается при дефекте Р-белка (глициндекарбоксилазы), кодируемого геном GLDC, расположенном на 9q13. Нонсенс-мутации и делеции в этом гене приводят к нарушению первого этапа деградации глицина. До 20% случаев заболевания ассоциировано с мутацией в гене АМТ (картирован на 3p21.2), кодирующем Т-белок (аминометилтрансферазу), который на втором этапе расщепления глицина переносит метильную группу на тетрагидрофолат. Реже глициновая энцефалопатия может развиваться в связи с недостаточностью Н-белка (ген GCSH, картирован на 16q24), переносящего метиламиновую группу с Р-белка на Т-белок. Наибольшая экспрессия этих генов наблюдается в печени, почках и головном мозге [4, 5, 6].

Низкая активность указанных ферментов приводит к накоплению глицина в биологических жидкостях, реализуя его токсические свойства. Так, тормозный эффект глицина на ствол мозга и спинной мозг проявляется в виде мышечной гипотонии, апноэ, икоты. С другой стороны глутаматная нейроэксцитотоксичность, опосредованная через NMDA-рецептор, демонстрируется судорогами.

Представленные патофизиологические механизмы неуклонно приводят к отеку и вакуолизации уже миелинизированных волокон восходящих путей ствола, задних ножек внутренних капсул, мозжечковых ножек, зрительных перекрестов и трактов. Области, позднее миелинизирующиеся, страдают в меньшей степени или интактны. Некоторые авторы отмечают задержку миелинизации по отношению к возрасту. На поздних стадиях заболевания доминируют признаки глиоза, атрофии коры и мозжечка, а так же агенезия мозолистого тела [7].

#### Клиническая картина

Для НКГ характерно существование возрастного континуума, то есть дебют заболевания приходится на различные возрастные периоды, что позволяет выделить неонатальную, инфантильную и позднюю форму болезни. Такое разделение обусловлено формированием метаболических блоков на разных стадиях деградации глицина. Так, самую частую неонатальную форму связывают с мутацией в гене Р-белка, а более редкие атипичные формы (инфантильная и поздняя) возникают при недостаточности Т- и Н-белков соответственно [8].

Дебют классической неонатальной формы возникает остро, без отчетливого «светлого» промежутка. Нередко еще внутриутробно отмечаются патологические ритмические движения плода, называемые персистирующей «икотой». После рождения младенцы гипотоничны, вяло сосут. Прогрессирует угнетение сознания до комы. Возникают полиморфные судороги, чаще миоклонического и тонического характера. Выражены дыхательные нарушения от коротких и частых апноэ до выраженной дыхательной недостаточности, невозможности спонтанного дыхания, что требует продленной искусственной вентиляции легких [1].

В подавляющем большинстве случаев больные классической тяжелой НКГ погибают в течение первого месяца жизни от апноэ. Выжившие пациенты могут спонтанно вернуться к самостоятельному дыханию. В дальнейшем тяжесть их состояния обуславливают частые инкурабельные судороги, спастический тетрапарез и псевдобульбарный синдром, грубая задержка нервно-психического развития. Продолжительность жизни таких пациентов не превышает года [9].

Некетотическая гиперглицинемия – одна из самых частых причин развития ранней миоклонической энцефалопатии, характеризующейся парциальным хаотичным миоклонусом и феноменом «вспышка-подавление» на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Позднее присоединяются генерализованные миоклонические судороги и тонические спазмы. Течение эпилепсии быстро становится устойчивым к противосудорожной терапии, требует комбинации препаратов, однако полной клинической ремиссии добиться не удается. Показана негативная роль вальпроатов в лечении эпилептической энцефалопатии при НКГ, которые повышают уровень глицина в плазме. Поэтому препаратами выбора являются бензодиазепины, левитирацетам, фенобарбитал в комбинации с немедикаментозными методами лечения, такими как кетогенная диета [10, 11].

#### Диагностика и лечение НКГ

Из дополнительных методов диагностики ведущее значение придается нейровизуализации. Данные МРТ головного мозга глобально отражают основные патоморфологические характеристики НКГ. На T2-взвешенных изображениях, а так же на диффузионно-взвешенных изображениях определяют участки симметричного повышения сигнала и ограничения диффузии в зонах ранней миелинизации – задней ножке внутренней капсулы, мозжечковых ножках. Позже с течением времени этот гиперинтенсивный сигнал исчезает, отражая слияние микрокист в миелиновых оболочках и процессы дегенерации нервного волокна. Нередко тяжелой форме НКГ сопутствует выявление врожденных аномалий головного мозга – гипоплазии мозолистого тела, пахигирии, кист задней черепной ямки и гидроцефалии [7, 12].

Уточняющими методами диагностики НКГ являются биохимическая и генодиагностика. Наиболее распространенным подходом биохимической диагностики является определение повышенного содержания глицина в ликворе (более 32 мкмоль/л) и плазме крови (более 515 мкмоль/л), а так же измерение их соотношения (не более 0,04). В некоторых случаях прибегают к изучению активности ферментов глицин-расщепляющей системы в клетках печени [8].

Для НКГ существуют варианты патогенетической терапии, основанные на механизмах его нейротрансмиттерного действия. Элиминации повышенного уровня глицина способствует бензоат натрия, превращающий его в гиппурат, который выводится с мочой. Препарат вводится per os по элевационной схеме, начиная с 250 мг/кг/сут до достижения плазменного уровня глицина ниже 300-400 мкмоль/л. Второе направление связано с блокированием

возбуждающего эффекта глицина на NMDA-рецептор, с помощью ингибитора этого рецептора – декстрометорфана. Чаще всего применяется комбинация этих препаратов. У пациентов с «мягкой» формой НКГ и остаточной активностью ферментов в случае применения комбинированной терапии возможно добиться контроля над судорогами, снижения возбудимости, расширения моторных и речевых навыков. Ключевым фактором является раннее начало терапии и продолжительность ее не менее 2 лет [13].

Приводим собственное клиническое наблюдение случая неклеточической гиперглицинемии.

Мальчик М. родился в таджикской семье с высокой частотой кровнородственных браков. Анте- и интранатальный периоды протекали без особенностей. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. С 3 суток у ребенка начала развиваться клиника церебральной недостаточности – он стал вялым, имел сниженный мышечный тонус, слабо сосал, прогрессировали признаки угнетения, возникло брадикардия, что потребовало перевода в реанимационное отделение и начала искусственной вентиляции легких. При неврологическом осмотре в возрасте 8 суток были выявлены следующие данные. Уровень сознания соответствовал коме, на манипуляции ребенок демонстрировал симптомы укорочения конечностей, генерализованные вздрагивания. Отмечалось захождение костей свода черепа. Со стороны черепных нервов были выявлены нарушения глотания, отсутствие рефлексов орального автоматизма, сосания. Определялась диффузная мышечная гипотония в сочетании с экзальтированными сухожильными рефлексами, расширением их рефлексогенных зон, массой атипичных стопных знаков.

При проведении ультразвукографии структур головного мозга патологии не было выявлено. Цитологический анализ ликвора соответствовал возрастной норме. На ЭЭГ эпиплептиформной активности не определялось. С учетом

недифференцированной клиники острого церебрального угнетения с дыхательной недостаточностью, без убедительных признаков инфекционного, травматического, гипоксически-ишемического генеза указанных нарушений, было принято решение о проведении селективного скрининга на наследственные болезни обмена веществ с помощью метода tandemной масс-спектрометрии с определением уровня глицина в пятнах сухой крови из образца для неонатального скрининга (на 3 сутки жизни) и на 8 сутки жизни. В обоих образцах был выявлен высокий уровень глицина, нарастающий в динамике, что требовало проведения уточняющей биохимической диагностики – определение содержания глицина в ликворе и плазме и оценка их соотношения. На 11 сутки жизни в лаборатории неонатального скрининга ГБУЗ СО КДЦ «ОЭМР» Екатеринбурга было выявлено увеличение концентрации глицина в плазме крови (652 мкмоль/л) и ликворе (73,7 мкмоль/л), а так же повышение отношения глицина ликвора к глицину плазмы (0,11), что соответствовало диагнозу «некетотическая гиперглицинемия».

Дальнейшее течение заболевания имело классическое прогрессирующее развитие. С 10 суток появились парциальные миоклонии, захватывающие проксимальные отделы верхних конечностей. К 15 суткам ребенок спонтанно переведен на самостоятельное дыхание, а к 18 суткам восстановил уровень сознания до ясного. При этом отмечалась отрицательная динамика по количеству и рисунку эпилептических приступов. Миоклонусы стали хаотичными, мигрировали по мускулатуре лица с захватом глазодвигательных мышц, верхних и нижних конечностей. Отмечалось появление тонических приступов. В сутки насчитывались десятки припадков. На ЭЭГ регистрировались диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга в виде паттерна «высшка-подавление», а так же мультифокальная эпилептиформная активность.



Рис. 1. T2-взвешенное изображение демонстрирует повышение сигнала от белого вещества лобных долей и задних рожек внутренних капсул.

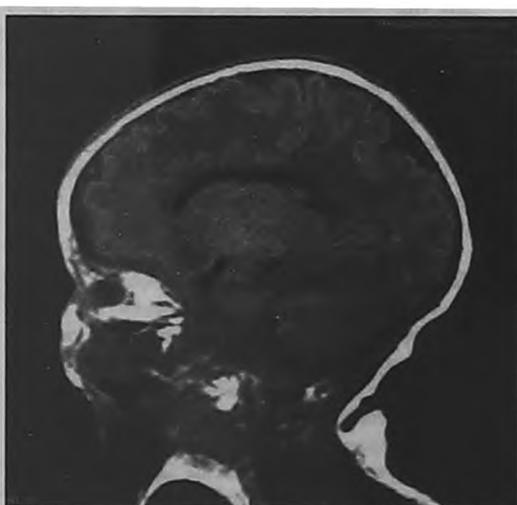


Рис. 2. Гипоплазия мозолистого тела

При проведении МРТ головного мозга на аппарате MAGNET ACHIEVA напряженностью поля 1,5 Т к 17 суткам жизни были выявлены признаки гипомиелинизации белого вещества лобных и теменных долей на фоне незавершенной миелинизации, а так же укорочение в сагиттальном размере и истончение мозолистого тела (Рис.1, 2).

С противосудорожной целью ребенку была назначена комбинация препаратов фенобарбитал и левитирацетам в возрастных дозировках. Патогенетическая терапия в Российской Федерации не представлена.

Пациент был выписан под наблюдение участковой службы с признаками фармакорезистентной ранней миоклонической энцефалопатии, в неврологическом статусе персистировали симптомы мышечной гипотонии, нарушение глотания, отсутствие фиксации взгляда и динамики моторного развития.

## Заключение

Синдром острой неонатальной энцефалопатии нередко встречается в практике неонатолога и невролога, и выбор диагностической тактики зачастую ограничивается самыми частыми причинами возникновения этого синдрома. Данный клинический случай демонстрирует один

из его редчайших этиологических вариантов. Он показывает доступность методов уточняющей диагностики и возможность их применения в сложной диагностической ситуации. Это особенно важно для заболеваний с разработанными методами патогенетической терапии, когда вовремя поставленный диагноз определяет раннее начало эффективного лечения. В представленном же случае родителям дана возможность идентификации мутаций в генах глицин-расщепляющей ферментной системы, что в дальнейшем будет основой для проведения пренатальной диагностики последующих беременностей в этой семье. ■

*Неамерджицкая К.С., ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, г. Екатеринбург, Кензина О.И., ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница №1», Екатеринбург; Кабдрахмаева О.Т., ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница №1», Екатеринбург; Сумина М.Г., к.м.н. ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница №1», Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Неамерджицкая Кристина Сергеевна, 620036, Екатеринбург, Соболева 19 кв 348. nks16@list.ru. +79090058448*

## Литература:

1. Iqbal M., Prasad M., Mordekar S.R. Nonketotic hyperglycinemia case series. *Journal of Pediatric Neurosciences*. 2015;10(4):355-358.
2. Applegarth D.A., Toone J.R., Lowry R.B. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia 1969-1996. *Pediatrics*. 2000a;105:e10.
3. Kure S., Tada K., Narisawa K. Nonketotic hyperglycinemia: Biochemical, molecular, and neurological aspects. *Jpn J Hum Genet*. 1997 Mar;42(1):13-22.
4. Kure S. et al. Nonketotic hyperglycinemia: mutation spectra of the GLDC and AMT genes in Finnish and non-Finnish populations. *Am J Hum Genet*. 1999;65:A2406.
5. Kure S. et al. Chromosomal localization, structure, single-nucleotide polymorphisms, and expression of the human H-protein gene of the glycine cleavage system (GCSH), a candidate gene for nonketotic hyperglycinemia. *J Hum Genet*. 2001;46:378-84.
6. Gencpinar P. et al. Nonketotic hyperglycinemia: novel mutation in the aminomethyl transferase gene. Case report. *Arch Argent Pediatr*. 2016 Jun 1;114(3):e142-6.
7. Mourmans J., Majoie C.B.L.M., Barth P.G., Duran M., Akkerman E.M., Poll B.T. Sequential MR Imaging Changes in Nonketotic Hyperglycinemia. *Am J Neuroradiol* January, 2006 27: 208-211
8. Краснопальская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. М.: Изд-во ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН; 2005:166-8.
9. Hennermann J.B., Berger J.M., Grieben U., Scharer G., Van Hove J.L. Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: a clinical survey. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35:253-61.
10. Belcastro V., Barbarini M., Barca S., Mauro I. A novel AMT gene mutation in a newborn with nonketotic hyperglycinemia and early myoclonic encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016 Jan;20(1):192-5.
11. Dulac O. Epileptic encephalopathy with suppression-bursts and nonketotic hyperglycinemia. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1785-1797.
12. Seo D.W., Na D.G., Na D.L., Moon S.Y., Hong S.B. Subcortical hypointensity in partial status epilepticus associated with nonketotic hyperglycemia. *J Neuroimaging*. 2003;13:259-63.
13. Bjoraker K.J. et al. Neurodevelopmental Outcome and Treatment Efficacy of Benzoate and Dextromethorphan in Siblings with Attenuated Nonketotic Hyperglycinemia. *J Pediatr*. 2016 Mar;170:234-9.