

CARTAS AL EDITOR

Diagnóstico bioquímico de la hiperglicinemia no cetósica en Cuba



Biochemical diagnosis of nonketotic hyperglycinemia in Cuba

Sr. Editor:

La encefalopatía por glicina (GCE. MIM 605899) o hiperglicinemia no cetósica (NKH) es un error innato del metabolismo (EIM) con herencia autosómica recesiva¹, donde se afecta el sistema mitocondrial de clivaje de la glicina². En consecuencia, se acumula glicina, que estimula los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y ocasiona la mayoría de los síntomas³. Se describen varias formas clínicas de la enfermedad; de ellas, la forma clásica es la más frecuente y se caracteriza por hipotonía, disminución del reflejo moro, convulsiones mioclónicas, apnea, letargia y coma; los síntomas aparecen en los primeros días de vida⁴. Se describen otras variantes menos frecuentes: la forma de presentación tardía⁵, 3 variantes atípicas con síntomas más heterogéneos^{1,6}.

En esta enfermedad el electroencefalograma (EEG) muestra un trazado de estallido/supresión durante el primer mes de vida⁴, que cambia a hipsarritmia. El diagnóstico bioquímico consiste en la cuantificación de glicina en plasma/suero y LCR; y el análisis simultáneo de ácidos orgánicos en orina para descartar una aciduria orgánica³. La relación de niveles de glicina en LCR/plasma es superior a 0,08 en la variante clásica, mientras que en las variantes atípicas se encuentra entre 0,04-0,02^{3,5}. Sin embargo, otros autores no han encontrado correspondencia entre los síntomas y la relación de glicina en LCR/plasma^{7,8}. El tratamiento se basa en la restricción proteica moderada en combinación con benzoato de sodio. También se pueden administrar antagonistas del receptor NMDA⁹, mientras que el tratamiento con valproato está contraindicado, pues eleva los niveles de glicina^{10,11}.

En Cuba, suele sospecharse una aciduria orgánica en los pacientes con HKH. Por tanto, se debe descartar una NKH en pacientes con hipotonía, encefalopatía y convulsiones; donde no se haya diagnosticado un EIM. Describimos los hallazgos clínicos y bioquímicos en 2 pacientes con

sospecha clínica de NKH, así como el algoritmo empleado para el diagnóstico bioquímico (fig. 1).

Paciente 1

Comenzó, a los 28 días de nacido, con un cuadro neurológico; hipotonía, letargia, apnea, convulsiones tipo mioclonías, sospechándose de un síndrome de West, el cual se confirma por clínica y EEG con patrón de estallido-supresión en las primeras semanas e hipsarritmia a partir del mes de su nacimiento. Al inicio llevó tratamiento con valproato y gabapentina (vigabatrina 60 mg/kg/día), pero no se logró mejoría. Se inicia tratamiento con ACTH y topiramato, lográndose resolver los episodios convulsivos. La cuantificación de glicina mostró niveles en LCR de 109 μ M, suero 351 μ M y una relación LCR/suero de 0,3 (normal: <0,08). Al mes se recibieron muestras de la paciente obteniéndose niveles de glicina en suero de 366 μ M, en LCR de 130 μ M y una relación de 0,4, diagnosticándose una NKH neonatal clásica.

Paciente 2

Comenzó con manifestaciones clínicas sugerentes de un EIM al año de edad. Los principales síntomas consistieron en epilepsia generalizada de difícil control, retraso mental, retraso motor y EEG patológico. El paciente se trató con valproato de sodio (750 mg/día) y clobazam (25 mg/día). La cuantificación de glicina mostró niveles en LCR de 102 μ M, suero 88 μ M y una relación LCR/suero de 1,2. Debido a los resultados obtenidos y al cuadro clínico, se diagnostica una NKH del tipo infantil o asociada a terapia con valproato. Al repetir la cuantificación de glicina, una vez suspendido el tratamiento con valproato, los niveles de glicina disminuyeron a 38 μ M y 112 μ M en LCR y suero, respectivamente. Sin embargo, la relación LCR/suero fue de 0,3, diagnosticándose una NKH infantil.

El diagnóstico bioquímico de la NKH en Cuba se realiza en pacientes sintomáticos, pues no existe un programa de pesquisa neonatal para esta enfermedad. La cuantificación de glicina en LCR debe sugerirse en casos con niveles aumentados de glicina en orina y sangre, donde se haya descartado una aciduria orgánica. El asesoramiento genético a padres y familiares de los pacientes afectados se limitó a informar el riesgo de recurrencia del 25%, por tratarse de un defecto autosómico recesivo. Asimismo, el pronóstico se predijo a partir de la edad y los síntomas de comienzo, al no disponer de la caracterización molecular.

La determinación de la relación glicina LCR/suero permitirá diagnosticar la variante clásica y la mayoría de las variantes atípicas^{1,5,12,13}. No obstante, se recomienda

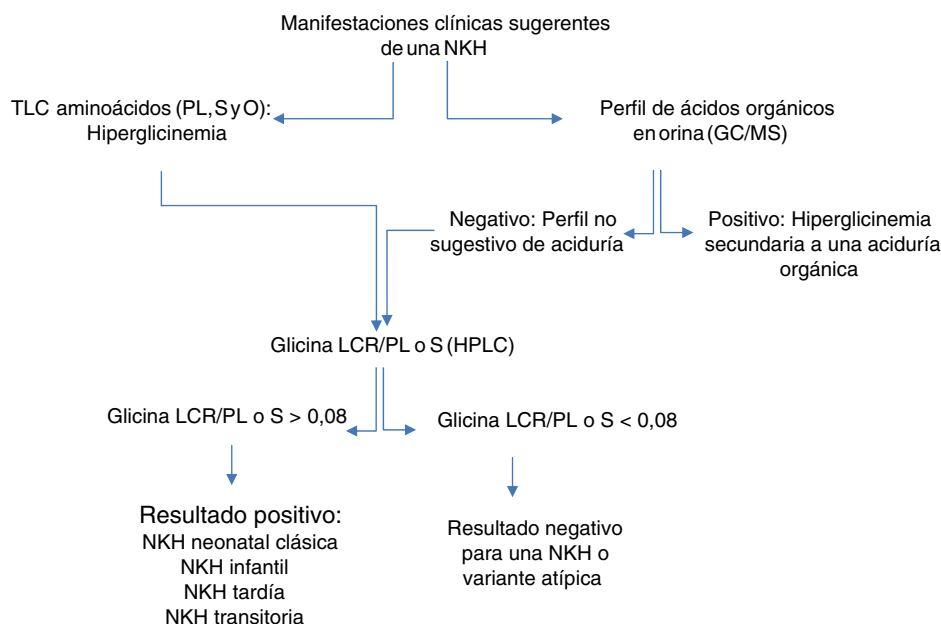


Figura 1 Protocolo para el diagnóstico bioquímico de la hiperglicinemia no cetósica.

C-MS: cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masa; GLCR: líquido cefalorraquídeo; HPLC: cromatografía líquida de alta resolución; O: orina; PL: plasma; S: suero; TLC: cromatografía en placa delgada.

implementar alternativas para confirmar el diagnóstico de NKH en los pacientes con resultados positivos o en aquellos que pueden tener una variante atípica de la enfermedad con una relación glicina LCR/suero normal.

Bibliografía

- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. MIM Number: 605899. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. [consultado 24 Mar 2015]; Disponible en: <http://omim.org/>.
- Beyoglu D, Idle JR. The glycine deportation system and its pharmacological consequences. *Pharmacol Ther*. 2012;135:151–67.
- Van Hove J, Coughlin C, Scharer G. Glycine Encephalopathy. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, et al., editores. *GeneReviews®*. Seattle (WA); 1993.
- Knaepper-Martin S, Boix H. Amplitude-integrated electroencephalography in non-ketotic hyperglycinaemia [Article in Spanish]. *Rev Neurol*. 2014;58:47.
- Hamosh A, Johnston MV. Nonketotic hyperglycinemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2065–78.
- Dinopoulos A, Matsubara Y, Kure S. Atypical variants of nonketotic hyperglycinemia. *Mol Genet Metab*. 2005;86:61–9.
- 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;35:253–61.
- Jackson AH, Applegarth DA, Toone JR, Kure S, Levy HL. Atypical nonketotic hyperglycinemia with normal cerebrospinal fluid to plasma glycine ratio. *J Child Neurol*. 1999;14:464–7.
- Suzuki Y, Kure S, Oota M, Hino H, Fukuda M. Nonketotic hyperglycinemia: Proposal of a diagnostic and treatment strategy. *Pediatr Neurol*. 2010;43:221–4.
- Tsuyusaki Y, Shimbo H, Wada T, Iai M, Tsuji M, Yamashita S, et al. Paradoxical increase in seizure frequency with valproate in nonketotic hyperglycinemia. *Brain Dev*. 2012;34:72–5.
- Lang TF, Parr JR, Matthews EE, Gray RG, Bonham JR, Kay JD. Practical difficulties in the diagnosis of transient non-ketotic hyperglycinaemia. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50:157–9.
- Kazmierczuk-Skubis ME, Zatorska-Karpus M, Pac-Kozuchowska E, Bojko-Jaworska J, Furmaga-Jablonska W. Non-ketotic hyperglycinemia as the cause of infant seizures-the case study. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*. 2004;59:237–41.
- Verissimo C, Garcia P, Simoes M, Robalo C, Henriques R, Diogo L, et al. Nonketotic hyperglycinemia: A cause of encephalopathy in children. *J Child Neurol*. 2013;28:251–4.

J. Contreras-Roura*, I. Camayd-Viera, A.D. Padrón-Díaz y L. Martínez-Rey

Departamento de Genética Bioquímica, Centro Nacional de Genética Médica, Playa, La Habana, Cuba

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jcontreras@cngen.sld.cu, jcontreras@infomed.sld.cu (J. Contreras-Roura).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.05.015>
0213-4853/

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).