

**FACULDADE LABORO  
UNIVERSIDADE ESTÁCIO DE SÁ  
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM SAÚDE DA FAMÍLIA E SAÚDE PÚBLICA**

**JOSEANE FRANÇA MOREIRA  
KAROLINE CORRÊA TRINDADE**

**HIPERGLICINEMIA NÃO CÉTOTICA: RELATO DE CASO**

**São Luís**

**2015**

**JOSEANE FRANÇA MOREIRA  
KAROLINE CORRÊA TRINDADE**

**HIPERGLICINEMIA NÃO CÉTOTICA: Relato de Caso**

Trabalho de conclusão de curso apresentado aos cursos de Saúde da Família e Saúde Pública da Faculdade Labora - Universidade Estácio de Sá, para obtenção de título de Especialista em Saúde da Família e Saúde Pública.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Mônica Elinor Alves Gama

São Luís

2015

**JOSEANE FRANÇA MOREIRA  
KAROLINE CORRÊA TRINDADE**

**HIPERGLICINEMIA NÃO CÉTOTICA: Relato de Caso**

APROVADO \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Banca Orientadora

---

**Profª Dra. Mônica Elinor Alves Gama – Orientadora**

Doutora em Medicina

Universidade de São Paulo – USP

---

**Profª Rosmary Ribeiro Lindholm – Examinadora**

Mestra em Enfermagem Pediátrica

Universidade de São Paulo – USP

## RESUMO

**Introdução:** a hiperglicinemia não-cetótica é erro inato do metabolismo que se manifesta por crises epiléticas de difícil controle, desde os primeiros dias de vida, em recém-nascido hipotônico. A falta da enzima que catalisa a conversão de glicina em ácido hidroximetiletra-hidrofólico, dióxido de carbono e amônia, no fígado e no cérebro, resulta em aumento da concentração de glicina no sangue. **Objetivo:** relatar caso de uma criança com hiperglicinemia não-cetótica. **Metodologia:** tratou-se de um estudo de caso, realizado nos meses de abril e maio de 2011, onde os dados foram coletados com a mãe da paciente portadora da doença. **Resultados:** a criança apresentou choro fraco, icterícia, evoluindo com convulsões, parada cardiorrespiratório, pneumonia e passou grande parte do tempo em que sobreviveu na UTI. **Conclusão:** Conclui-se que relato desta raridade de caso e complexidade da doença é de suma importância para o diagnóstico precoce.

**Palavra Chave:** Hiperglicinemia não-cetótica. Erro Inato do Metabolismo. Criança

# NON-KETOTIC HYPERGLYCINEMIA

case report

## ABSTRACT

The non-ketotic hyperglycinemia is an inborn error of metabolism that is manifested by seizures difficult to control since the first days of life, a newborn hypotonic. The lack of the enzyme that catalyzes the conversion of glycine-hydrofolic acid, carbon dioxide and ammonia in the liver and brain, resulting in increased concentration of glycine in the blood. In this study, is a case study report the case of a child with non-ketotic hyperglycinemia. In this report the child had jaundice, progressing to convulsions, cardiorespiratory arrest, pneumonia and is currently admitted to the UTI. We conclude that this rare case report and complexity of the disease, and of paramount importance for the understanding and early diagnosis.

Keywords: non-ketotic hyperglycinemia. Inborn error of metabolism. Child.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>06</b>
<b>2 METOLOGIA.....</b>	<b>08</b>
<b>3 ESTUDO DE CASO.....</b>	<b>08</b>
<b>4 DISCUSSÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>13</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>14</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) são doenças determinadas geneticamente, causadas por um defeito específico que leva ao bloqueio de uma rota metabólica específica. Esse bloqueio tem como consequência o acúmulo do substrato para uma rota metabólica alternativa. No sentido mais amplo de definições bioquímicas e moleculares, todas as doenças genéticas devem ter uma base metabólica, já que a ausência ou anormalidade de um gene determina a falta ou alteração de seu produto<sup>1</sup>.

Uma vez que a maioria dos erros inatos do metabolismo é herdada de modo autossômico recessivo, uma história de consanguinidade e/ou morte no período neonatal na família deve aumentar as suspeitas do diagnóstico. Os recém-nascidos com distúrbios metabólicos geralmente são normais ao nascimento. Uma história de deterioração clínica em neonato previamente normal deve sugerir um erro inato do metabolismo. Estes erros inatos do metabolismo podem exibir formas variantes que têm um início insidioso, podendo escapar à detecção durante o período neonatal, e o diagnóstico pode ser retardado por meses ou mesmo anos<sup>2</sup>.

Dentre os diversos grupos de EIM, as aminoacidopatias são consideradas as mais frequentes doenças metabólicas em crianças gravemente enfermas. Atualmente se conhecem mais de 50 aminoacidopatias. As anomalias apresentam desde um fenótipo totalmente benigno (histidinemia) até o desenvolvimento insidioso de uma encefalopatia (fenilcetonúria), passando por anomalias severas e rapidamente fatais (acidúrias orgânicas, deficiências do ciclo da uréia)<sup>3</sup>.

As aminoacidopatias não se manifestam como uma patologia pouco específica. Pelo contrário, a identificação dos enfermos é baseada na demonstração de sinais clínicos e/ou bioquímicos simples, verdadeiras chaves de orientação do diagnóstico. A maioria das anomalias responde a tratamentos dietéticos e/ou farmacológicos que transformam o prognóstico espontâneo, sempre que o diagnóstico precoce permita a instauração de um tratamento o mais rápido possível<sup>4</sup>.

Entre as diversas aminoacidopatias destaca-se a hiperglicinemia não-cetótica. Em 1961, as formas de hiperglicinemia foram diferenciadas em forma cetóticas e não-cetótica, de caráter hereditário autossômico recessivo. Pouco tempo após foi descrita a alteração no sistema de clivagem da glicina ao acúmulo desta

substância nos líquidos corporais. A hiperglicinemia não-cetótica é uma doença metabólica de caráter hereditário autossômico recessivo<sup>5</sup>.

Gonçalves Moraes e Farias<sup>6</sup> afirmam que este distúrbio é caracterizada por um grande acúmulo de glicina nos fluidos corporais e por severos sintomas neurológicos. Os pacientes apresentam deficiência mental grave e muitos não sobrevivem à infância. O defeito fundamental está situado no sistema de clivagem mitocondrial da glicina, o qual consiste em quatro constituintes protéicos: P, H, T e L. A análise enzimática revelou que a maioria dos pacientes é deficiente quanto à atividade da proteína P, enquanto o restante dos pacientes apresenta redução da subunidade P.

O diagnóstico se faz pela presença de níveis elevados de glicina no plasma, e principalmente no liquor, com relação LCR/plasma aumentada. O espectro clínico das deficiências de sulfito oxidase e sulfito-xantina oxidase combinadas inclui hipotonia, crises convulsivas com mioclonias, microcefalia e dismorfismos, com deslocamento de cristalino no período neonatal é frequentemente sub-diagnosticado<sup>7</sup>.

Embora não tenha cura, o rápido e correto diagnóstico, a história familiar e o aconselhamento genético são importantes para alertar a investigação pré-natal em gestações subsequentes e contribuir para estabelecer a prevalência da doença, que até o momento é estimada em 1: 250.000, já que muitos casos não são diagnosticados. A evolução da doença culmina com óbito na maioria dos casos nas primeiras semanas de vida e 30% na lactância, mesmo com tratamento adequado. Os que sobrevivem permanecem com convulsões intratáveis e retardo neuropsicomotor<sup>8</sup>.

Diante do exposto, justifica a realização deste estudo, tendo como objetivo relatar o caso de uma criança com manifestações neurológicas desde as primeiras horas de vida, história e evolução clínica típicas da doença, hiperglicinemia não-cetótica.

## **2 METOLOGIA**

Tratou-se de um estudo de caso realizado nos meses de abril e maio de 2011. Os dados foram coletados com a mãe da paciente portadora da doença. Foi realizada uma visita a mãe da paciente, em horário e dia estabelecido, onde foi entregue roteiro com questões a cerca da doença da criança, elaborada pelas pesquisadoras, onde a mesma devolveu após três dias para a pesquisadora, preenchidos. Antes da entrega, foi realizada uma reunião com a mãe da criança com o propósito de prestar esclarecimentos quanto à pesquisa, sua importância e tirar dúvidas quanto ao instrumento de coleta. Os dados foram analisados e organizados no modelo de relato de caso. Também foram analisados os exames laboratoriais da paciente. Respeitando-se os aspectos éticos, as pesquisadoras se propuseram a agir com descrição e sigilo sobre os dados coletados na pesquisa.

## **3 ESTUDO DE CASO**

L.S.O, sexo feminino, 1 ano, nascido de parto cesariano, sem intercorrências pré-natais, pais não consanguíneos, prematura, de 33 semanas e 4 dias, apgar de primeiro e quinto minuto, 8 e 9, respectivamente, tipagem sanguínea da criança A positivo, peso ao nascer de 1.600kg, estatura 43,5 cm, perímetro cefálico de 29,5 cm. Após nascer, a RN precisou de uma UTI neonatal, entretanto a maternidade não possuía leito, a mesma ficou em respirador adaptado, foi transferida para outro hospital, em coma e entubada. Icterícia detectada realizou várias transfusões de sangue, com indicação para fototerapia, várias tentativas frustradas de extubação. Teve parada cardiorrespiratória e pneumonia, convulsões.

L.S.O, permaneceu por dois meses em coma profundo, onde começou a ser realizado o método canguru, após 10 dias desse método a RN teve alta da maternidade, pesando 2,285 kg, perímetro cefálico 31,5 cm. Durante esses dois meses a RN se submeteu a punção do líquido, para realização de exames, onde o mesmo não teve sucesso, pois o laboratório não realizou o exame dentro do prazo adequado, a paciente então, foi encaminhada aos cuidados de Geneticista. Confirmou-se o diagnóstico de Hiperglicinemia Não-Cetótica.

Foi internada novamente por 15 dias com pneumonia, evoluiu para uma parada cardiorrespiratória. Permaneceu por mais de 60 dias, onde neste mesmo

período realizou uma traqueostomia e gastrostomia.

Tendo alta assim que seu quadro clínico apresentou melhoras, a paciente passou seus únicos cinco meses em sua residência aos cuidados de seus pais e fisioterapeuta. No decorrer dos meses, apresentou convulsões frequentemente e espasmos. A RN realizava fisioterapia domiciliar rigorosamente três vezes na semana e duas vezes na APAE, realizava consultas com neurologista quatro vezes ao mês, fazia uso das medicações: Fenobarbital, Rivotril, Topiramato, Depakene, Ácido Fólico e Label.

Retornando para UTI, a RN foi submetida a várias cirurgias, em média foram 15 à 20 dissecções venosa, acessos profundos e outros. Várias vezes foram feitas tentativas de desmame, sem sucesso algum, ainda apresentou diversas vezes convulsões e espasmos, evoluiu para uma infecção, déficit renal, septicemia, verminose e febre diária de 38,5° a 41°C, ressaltando que durante as febres a paciente não manifestava convulsões.

No mês seguinte por haver incompatibilidade de manter o acesso venoso e sem condições fisiológicas de realizar outro acesso, foi retirada a sedação da paciente, a mesma se manteve desacordada.

Após algum tempo, a RN ainda internada, acordou, apresentando irritabilidade, espasmo e desconforto respiratório.

L.S.O. se manteve internada por 1 ano e quatro meses após a última internação. Apresentou problemas renais, edema, constipação, em coma profundo por seis meses e sem alteração medicamentosa. Na última tentativa de sedação para conter os ataques epiléticos, espasmos e convulsões, cogitou-se uma cirurgia no fêmur com o propósito de inserir intra-ósseo a medicação. Porém a mãe não autorizou. Sem algum tipo de tratamento que pudesse ser realizado, a L.S.O. permaneceu na UTI pela dependência de O2 e pelas constantes crises convulsivas. Por se tratar de uma patologia progressiva degenerativa, não podia mais ser feito nenhum procedimento cirúrgico pelo alto risco de óbito.

L.S.O. faleceu em 28 de junho de 2012 de uma parada cardiorrespiratória. Ressaltando que, as duas semanas anteriores a da data do seu óbito, a criança já vinha apresentando queda dos parâmetros de pressão, saturação e oxigenação. No dia em que a paciente evoluiu para óbito foi feito por duas horas uma tentativas exaustiva de reanimá-la, porém sem sucesso.

## 4 DISCUSSÃO

Mais de 150 casos de hiperglicinemia não-cetótica foram descritos, porém sua prevalência é ainda desconhecida, já que muitos vão a óbitos antes do diagnóstico, sendo, portanto, estimada em 1:250.000. No norte da Filândia é de 1:12.000<sup>6</sup>.

Em muitos casos o diagnóstico é considerado trauma perinatal, anóxia e hemorragia intracraniana e confirmada Hiperglicinemia não-cetótica, apenas após o óbito<sup>9</sup>.

Como já foi dito a hiperglicinemia não-cetótica é um Erro Inato do Metabolismo e diversos trabalhos têm apontado as principais características clínicas e laboratoriais que levam a suspeita de EIM em crianças com quadros agudos, bem como a melhor maneira de investigá-la. Os sintomas típicos incluem: letargia, coma, convulsões, recusa alimentar, apnéia ou taquipnéia e vômitos recorrentes. A acidose metabólica, a hiperglicemia e a hiperamonemia são também observadas em muitas dessas condições. Embora no recém-nascido estes sintomas têm usualmente levado à hipótese inicial de sepses, os EIM devem ser adequadamente investigados em crianças com estas alterações clínicas ou laboratoriais<sup>10</sup>.

Essa patologia metabólica de caráter hereditário autossômico recessivo, com manifestações neurológicas em consequência do aumento da glicina nos líquidos corporais, ocorre sem interferência no período gestacional, sem intercorrências perinatais, sem história de consanguinidade entre pais e em alguns casos com história familiar prévia de óbito neonatal. A investigação exclui doenças infecciosas, musculares, pulmonares, cardíacas, além de outras doenças metabólicas como acidemiapropiônica, metilamônica e isovalérica, com sintomatologia semelhante, neutropenia, trombocitopenia e acidose metabólica<sup>6</sup>.

Os mesmo autores ressaltam ainda que nas primeiras horas de vida, a criança parece normal, assintomática, evolui com hipotonia, letargia, hiporreflexia, convulsões e mioclonias que não respondem aos anticonvulsivantes, além de soluços, sucção débil com dificuldade de alimentação e insuficiência respiratória que exige suporte ventilatório.

O diagnóstico pode ser suscitado pela clínica, mas a confirmação bioquímica depende da relação LCD/plasma da glicina, uma vez que é possível encontrar o aumento isolado desse aminoácido no plasma em inúmeras situações

clínicas<sup>11</sup>.

O diagnóstico é confirmado pela dosagem de glicina nos líquidos corporais, ocorrendo hiperglicinemia, hiperglicinúria, hiperglicinorraquia e alta proporção entre a concentração de glicina líquórica e no plasma. O eletroencefalograma mostra hipssarritmia. A biópsia hepática pode demonstrar a deficiência do sistema de clivagem da glicina e é usada para diferenciar a forma não-cetótica da forma cetótica<sup>12</sup>.

O desenvolvimento de técnicas para diagnosticar as doenças genéticas intra-útero foi um grande avanço na genética clínica, mudando a perspectiva reprodutiva das famílias em risco e tornando o diagnóstico pré-natal parte integrante do processo de aconselhamento genético<sup>13</sup>.

O diagnóstico pré-natal (DPN) é feito pela verificação da atividade enzimática nas vilosidadecromiônicas, entre a 8ª e a 16ª semana de gestação, e pode ser feito também pela análise de DNA<sup>12</sup>.

No momento em que tem-se o diagnóstico de EIM em uma criança, é necessário realizar o aconselhamento genético, com finalidade de informar sobre os riscos de recorrência, o prognóstico e a gravidade da doença em estudo e a possibilidade de realização do diagnóstico pré-natal. Para os casais em risco, o diagnóstico pré-natal é uma opção reprodutiva, pois permite o nascimento de crianças normais, ajudando a tranquilizar e a reduzir a ansiedade associada à gestação, principalmente naquelas situações em que o prognóstico é grave ou sem a possibilidade de um tratamento eficaz<sup>10</sup>.

O DPN para doenças metabólicas é altamente específico, e é realizado de forma acurada naquelas famílias em que o diagnóstico de uma doença metabólica já está bem estabelecido, ou nos casos de identificação prévia de um casal de heterozigotos ou heterozigota de doença ligada ao X. No DPN de doenças metabólicas, a escolha do procedimento adequado para a investigação leva em conta o alto índice de recorrência envolvido nas novas gestações, a idade gestacional no período da avaliação e a doença em risco<sup>15</sup>.

O tratamento é baseado na dieta com restrição de glicina e serina, rico em vitaminas e minerais, administração de benzoato de sódio, L-carnitina e exsanguineotransfusão, que não altera a evolução neurológica. A estricnina, dextrometorfano e diazepínicos contrabalançam o efeito da glicina nas células neuronais, mostrando alguns efeitos benéficos somente nos casos leves<sup>15</sup>.

Estudos recentes têm mostrado melhoras nos sintomas neurológicos e das alterações eletroencefalográficas com a associação do benzoado de sódio com ketamina, triptofano e dexametorfano. Embora agressivo (assistência ventilatória, exsanguineotransfusão, diálise peritonial associadas ao uso de medicações adequadas), o tratamento possibilita o aumento do tempo de vida, mas morbidade permanece baixa<sup>11</sup>.

Embora o acompanhamento de geneticista especialista em metabolismo seja quase sempre, necessário, o conhecimento dos principais sinais e sintomas, bem como dos testes laboratoriais disponíveis pelos pediatras e neonatologistas, viabiliza o melhor atendimento de uma criança com suspeita de EIM, principalmente em situações de emergências e em locais distantes de centros de referência<sup>14</sup>.

A maioria dos pacientes vai a óbito nas primeiras semanas de vida, 30% na lactância e aqueles que sobrevivem apresentam retardo neuropsicomotor acentuado, distúrbios convulsivos intratáveis, espasticidade e microcefalia<sup>16</sup>.

Mesmo com prognóstico ruim e resultado terapêutico insatisfatório, é essencial que o diagnóstico seja estabelecido rápida e corretamente para adequado acompanhamento clínico, informação e aconselhamento genético aos pais, para tornar possível diagnóstico em gestações subsequentes<sup>9</sup>.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Neste relato o neonato apresentou icterícia detectada, evoluindo com convulsões, parada cardiorrespiratório, pneumonia e permaneceu internada na UTI de um hospital particular até o seu óbito. Justificou-se o relato pela raridade do caso e complexidade da doença, e pela importância do conhecimento para o diagnóstico precoce.

Os avanços recentes no diagnóstico e o tratamento dos erros inato do metabolismo teve uma melhora significativamente o prognóstico para muitas dessas doenças. Assim, é essencial que a equipe de saúde esteja familiarizada com a apresentação clínica dessas desordens, com a investigação laboratorial mais adequada, com o melhor manejo de emergência para estabilização dos pacientes gravemente doentes e com a identificação daquelas crianças que podem se beneficiar de avaliação e tratamento específicos.

## REFERÊNCIAS

1. Schwartz IV, Souza CFMD, Giugliani R. **Tratamento de erros inatos do metabolismo**. *Jornal de Pediatria* 2008; 84(4):S8-S19.
2. Nadai CP, Araújo AA, Trindade KM, Pinheiro PRE. Aminoacidopatias: características clínicas e genéticas. **Revista Brasileira de Medicina** 2011.
3. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. **Thompson e Thompson: genética médica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
4. KUMAR V, ABBAS AK, FAUSTO N. **Patologia: bases patológicas das doenças**. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
5. Garcia-Perez A, Martinez-Granero MA, Marrtin-Ancel AM, Serra BB, Garcia-Munoz JM, Lama-More RA. Evolução da hiperglicemia não cetósicaneonatal em tratamento. **RevNeurol** 2004; (39):727-730.
6. Gonçalves CM, Moraes AG, Faria ME CR. Hiperglicemia não-cetótica: Relato de caso. **Revista Médica de Minas Gerais** 2008;3(18):204-207.
7. Coelho, J.C; Vargas, C.R, e cl. **Investigação laboratorial de erros inatos do metabolismo**. In. Carakushansky G (ed). *Doenças Genéticas em Pediatria*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
8. Karan SM, Schwartz IV, Giugliani R. Introdução e Aspectos Clínicos. In: Carakushansky G(ed.). **Doenças genéticas em pediatria**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. 155-158.
9. Moura-Ribeiro MV, Ferlin MLRA, Gallinha RACAR, Funayama CAR, Fernandes RMF. *Hiperglicemia não-cetótica: relato de caso*. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2001; (45)1.
10. Sanseverino MT. *Avaliação de um protocolo para diagnóstico de erros inatos do metabolismo em crianças agudamente enfermas* [Dissertação]. Rio Grande do Sul: Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas – bioquímica, do Departamento de bioquímica da UFRGS; 2002.
11. Calvo M, Artch R, Macià E, Luaces C, Viasea A, Pou J, Pineda M. **Diagnostic approach to inborn errors of metabolism in na emergency unit**. *Ped Em Care* 2001; 16(6):405-408.
12. Behrman RE, Jenson HB, Klugman RM. **Tratado de pediatria**. 16. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
13. Tada KK, Kure S, Takayanagi M, Kume A, Narisawa K. **Non-Ketotichyperglycinemia: a life-threatening disorder in the neonate**. *Early Hum Dev* 2001; 29(1-3):75-81.

14. Brustolinn S. *Avaliação de um serviço pioneiro de informações sobre erros inatos do metabolismo no Brasil*. Dissertação (mestrado). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, , 2005.
15. Jardim LB, Ashton-Proila P. **Patologia: bases patológicas das doenças**. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
16. Wajner M, Vargas CR, Burin M, Giugliani R, Coelho JC. Investigação de erros inatos do metabolism. **Revista HCPA** 2001; (3):343-360.