

Reifes weibliches Neugeborenes mit seltener neurologischer Erkrankung

ANIFS 24.01.2020-25.01.2020

Wilma Friedewald und Meike Och
Missio Kinderklinik



H.K.ggeb.10.01.2019

- Mutter 27jährige GII,PI
- Maternale Hypothyreose, Medikation mit L-Thyroxin[®], sonst unauffälliger Schwangerschaftsverlauf
- Einleitung bei schwerer Präeklampsie, Blasensprung eine Stunde vor Partus, Fruchtwasser klar.
- Unkomplizierter Spontanpartus in der 40.SSW am 10.1.2019 21:42 Uhr
- Gewicht: 3045 g (10.-25.P.); Größe: 52 cm (50.-75.P.); Kopfumfang: 33 cm (3.-10.P.)

Aufnahme auf Station

- Übernahme auf die neonatologische Intensivstation im Alter von 27 Stunden am 12.01.2019 0:30 Uhr bei Hypothermie (35,9°C) und Tachypnoe sowie schwankender Sauerstoffsättigung von 92 - 98% mit V.a. Neugeboreneninfektion
- Aufnahmebefund: 27 Stunden altes Neugeborenes, blasses Mund- und Nasendreieck, schläfrig, teilweise bei Berührung stöhnend, wenig Spontanmotorik, hypotoner Muskeltonus, große Fontanelle im Niveau. Cor und Abdomen: unauffällig.
- Pulmo: Tachypnoe 80 - 100/min, keine Einziehungen, seitengleich belüftet, vesikuläres Atemgeräusch.
- RR: 56/40 (MAD 46) mmHg, Herzfrequenz: 120/Minute, SpO2 96% unter Raumluft, Temperatur 34,7°C.

Verlauf/Diagnostik/Therapie I

- Labor: BB, CRP, IL 6, BGA mit Lactat und klinische Chemie ohne wegweisenden pathologischen Befund
- Beginn zweifach kombinierte antibiotische Therapie mit Ampicillin/Gentamycin, Sono i.c. initial unauffällig
- Pflege im Wärmebett , Aufwärmen, bei reduzierter Saug-Schluckkoordination erfolgte die Anlage einer Magensonde und Kolostrum/MM p.o.
- Auffallend oberflächliche Atmung mit Bradykardien, häufige Phasen mit Schluckauf v.a. bei Versorgungsrunden

Verlauf/Diagnostik/Therapie II

- 13.01.2019 1 Uhr: eindeutig ton-klon gen. cerebraler Krampfanfall
- Entschluss zur LP und Erweiterung der Therapie um Cefotaxim und Aciclovir ,
Sono i.c.: keine Anzeichen für IVH, RI A.c.a. 0,76
- Liquor: klar, keine Zellen, Glukose:66 mg/dl (40-70), Eiweiß:744 mg/l (200-500)
- Erregerdiagnostik: neurotrope Viren und bakt. Kultur verschickt
- Stoffwechselfdiagnostik Reutlingen
- EEG: pathologisch mit multifokalen (überwiegend fronto-temporal rechts > links)
hochamplitudigen, epilepsietypischen Potentialen ohne eindeutige
Seitendifferenz.

Verlauf/Diagnostik/Therapie III

- Einmalige Gabe Phenobarbital 10 mg/kg/KG
- HighFlow® Therapie mit PEEP 5 mmHg, Flow 8l/min, bei zunehmender CO₂ Retention bis max.70 mmHg Wechsel auf CPAP mit Frequenz
- Sekundäre Intubation am 5.LT(14.1.19) bei Zunahme der cerebralen Anfälle mit Apnoen und Bradykardien und drohender resp. Erschöpfung mit Hyperkapnie
- Sono i.c.:V.a. Balkenhypoplasie, weitere sonographische Untersuchungen o.p.B.
- Anlage aEEG : DNV und burst suppression Muster

Verlauf/Diagnostik/Therapie IV

- Nach Phenobarbital Aufsättigung Erweiterung der antikonvulsiven Therapie um Levetiracetam, Vitamin B6 und Carbamazepin im Verlauf , darunter allmähliches Sistieren
- Tel. Rückmeldung am Abend des 14.1.2019 aus Reutlingen:
- **Aminosäuren auf Trockenblutkarte:**
 - **Glycin deutlich erhöht mit 1411 µmol/l (< 817)**
- **Analyse der Aminosäuren im Urin:**
 - **Glycinausscheidung massiv erhöht mit 3489 mmol/mol Crea (< 2400)**

Verlauf/Diagnostik/Therapie IV

- **Analyse der Aminosäuren im Serum:**
 - 16.01.2019: **deutlich erhöhtes Glycin mit 1231 $\mu\text{mol/l}$** , sonst keine signifikanten, von der Norm abweichenden Konzentrationen.
- **Aminosäuren im Liquor:**
 - 16.01.2019: Die Aminosäuren im Liquor ergaben **massivst erhöhtes Glycin 256 $\mu\text{mol/l}$ (< 52)**, übrige Aminosäuren unauffällig.
- **CSF/Plasma-Glycin Ratio mit 0,21 E deutlich erhöht (0,02 – 0,04).**
- Beurteilung: Mit den generell erhöhten Glycinwerten in allen Körperflüssigkeiten und der erhöhten CSF/Serum-Glycin-Ratio liegt **ein eindeutiger Hinweis auf eine nichtketotische Hyperglycinämie (NKH) vor.**
- Die quantitative Ausscheidung der Aminosäuren im Urin zeigte außer einer weiterhin **massiv erhöhten noch leicht ansteigenden Glycinausscheidung mit 3565 mmol/mol Crea** (vorher 3489, NB < 2400).

Diffusionswichtung

Es zeigt sich eine recht ausgedehnte Diffusionsrestriktion des dorsalen Hirnstamms, insbesondere auch im Bereich der Hinterstrangbahnen (Nucleus gracilis) aber auch anterior im Bereich der Pyramidenbahnen. Die Diffusionsrestriktion setzt sich über den hinteren Schenkel der Capsula interna bis in Höhe der Corona radiata fort.

Nichtketotische Hyperglycinämie

- Neurotransmitterdefekt, Defekt im Glycin Cleavage Enzymsystem
- 4 Protein Untereinheiten: P-/H-/T und L-Protein , führt zur Anreicherung der Glycin Level v.a. im Gehirn
- Autosomal rezessiver Erbgang , Inzidenz ca.1:60000 , Vorkommen weltweit mit Häufung in Nord-Finnland und der arabischen Bevölkerung Israels
- Klinische Präsentation in unterschiedlicher Ausprägung möglich

Nichtketotische Hyperglycinämie

- Neonatal Onset
- Severe Neonatal Onset
- Mild form of neonatal NKH
- Late Onset severe NKH
- Mild late onset severe
- Transient NKH
- Asymptomatic or transiently symptomatic NKH

Biochemie Glycin/Serin

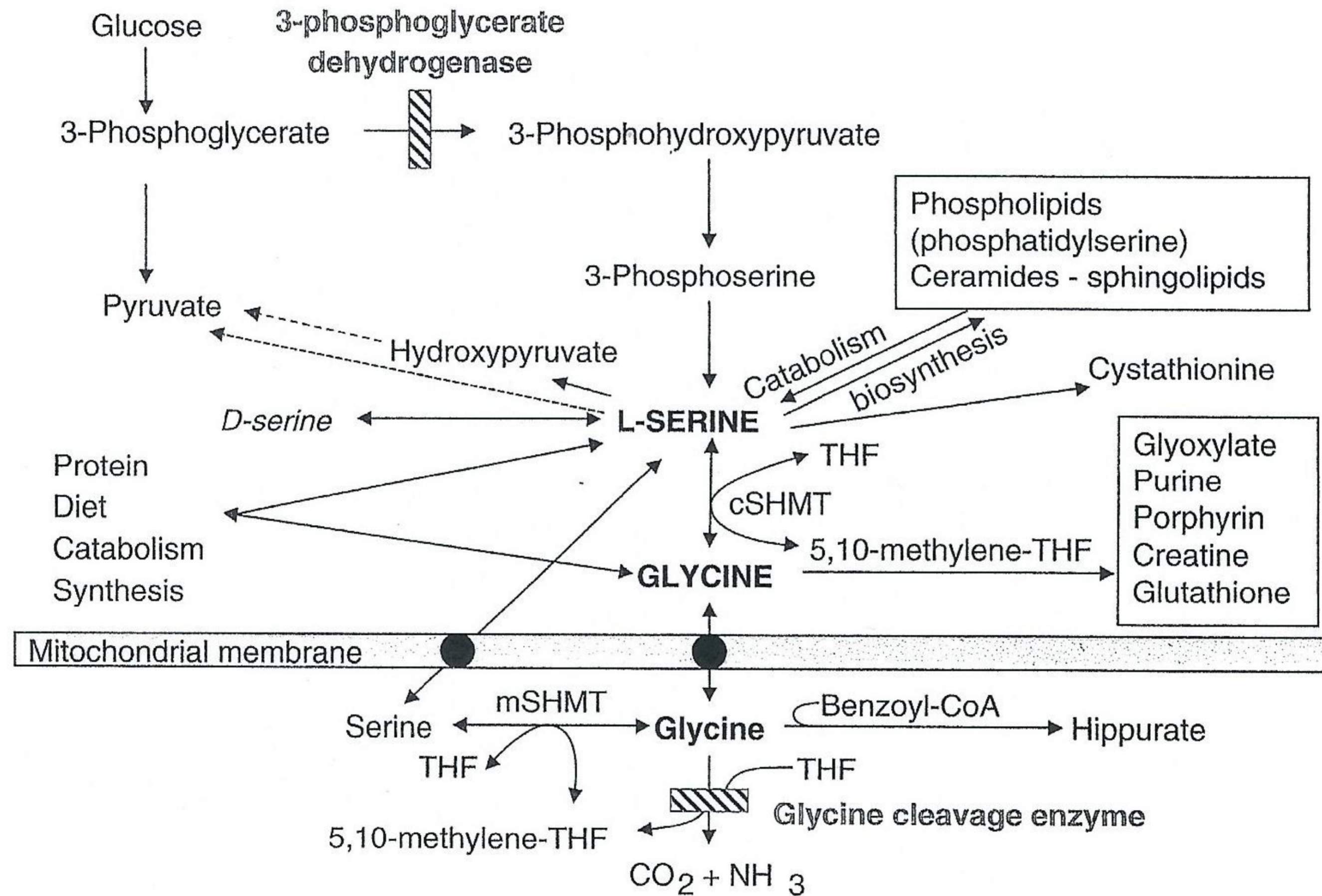


FIGURE 45-11. Biochemical connections of glycine and serine in metabolism. Glycine and serine are interconnected with multiple reactions in metabolism. THF = tetrahydrofolate; cSHMT = cytosolic serine hydroxymethyltransferase; mSHMT = mitochondrial serine hydroxymethyltransferase; 5,10-methylene-THF = 5,10-methylenetetrahydrofolate; benzoyl-CoA = benzoyl-coenzyme A.

Therapie der NKH

- Beginn mit Na-Benzoesäure i.v. mit 750 mg/kg/KG/d , im Verlauf reduziert auf 500 mg/kg/KG/d und dann p.o.
- Dextrometorphan 5 mg/kg/KG/d p.o
- Neben teilparenteraler Ernährung i.v. über Magensonde Ernährung Nutricia UCD 1 Infant © und anteilig Muttermilch
- Rücksprache mit den Kollegen der Stoffwechsellabozentren in Heidelberg (Herr Prof. Opladen) und Mainz (Frau Prof. Hennermann)

Weiterer Verlauf

- Die Diagnose und Prognose wurde mehrfach und ausführlich mit der Familie besprochen mit Einbeziehung des Ethik- Komitees und Palliativmedizinern.
- Bei infauster Prognose, respiratorischer Insuffizienz und nur schwer therapierbaren cerebralen Anfällen wurde zunächst gemeinsam mit der Familie eine Therapiebegrenzung festgelegt.

- Taufe war am Samstag, den
02.02.2019

- Rooming in ab dem 05.02.2019
- Die Eltern übernahmen die
Versorgung, mit Unterstützung

- Extubation hat auf Wunsch der Eltern am 08.02.19 stattgefunden, auf dem Arm der Mutter im Familienbett.
- Spaziergang der Familie am 12.02.19 um 15 Uhr
- Verstorben im Beisein der Eltern und Großeltern am 12.02.19 um 18:30 Uhr

Sequenzierung der Glycin-Encephalopathie-induzierenden Gene (Labor Bioscientia):

- Die durchgeführte Next-Generation-Sequencing (NGS)-Analyse zeigte die heterozygote Variante c.505T>C p.(Ser169Pro) im GLDC-Gen, die zu einem Aminosäureaustausch führt. Die hier detektierte Veränderung ist als pathogene Variante einzustufen und in 0,0032 % der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen. Zudem detektierte die durchgeführte NGS-Analyse die heterozygote Variante c.1048g>t p.(Gly350Trp) im GLDC-Gen, die ebenfalls zu einem Aminosäureaustausch führt und bisher nicht in der Literatur beschrieben ist.