

Glutarik Asidüri Tip 1: İki vakanın takdimi

Şefika Elmas¹, Ülkühan Kaya¹, Kürşad Aydın², V. Meltem Energin²

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Araştırma Görevlisi, ²Pediyatri Doçenti

SUMMARY: Elmas Ş, Kaya Ü, Aydın K, Energin VM. (Department of Pediatrics, Selçuk University Faculty of Medicine, Konya, Turkey). Glutaric aciduria type 1: report of two cases. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 31-35.

Glutaric aciduria type 1 is an autosomal recessive metabolic disease that is due to a deficiency of glutaryl-Co-A dehydrogenase in the metabolism of lysine, hydroxylysine and tryptophane. It usually appears as the loss of gained motor skills, a previously well child suffering spastic cerebral palsy, choreoathetosis, dystonia and mental retardation following a febrile illness associated with acute mental deterioration in the first three years of life. Less commonly, it may clinically appear as a progressive course of mental deterioration or isolated macrocephaly. Here, we report a 23-month-old boy who could not speak or walk and an eight-month-old girl with seizures and loss of previously gained motor skills. The two cases, having frontotemporal atrophy and basal ganglia degeneration on cerebral magnetic resonance imagings, and increased glutaryl-carnitine, glutaric and 3-hydroxy glutaric acid levels in tandem-mass spectrometer and urine organic acid quantification by gas chromatography, were diagnosed as glutaric aciduria type 1. We report these two cases to emphasize that it is a rare disease and must be considered in the differential diagnosis of cerebral palsy.

Key words: glutaric aciduria type 1, frontotemporal atrophy, differential diagnosis, cerebral palsy.

ÖZET: Glutarik asidüri tip 1; lizin, hidrosilizin ve triptofan metabolizmasında yer alan glutaryl-koenzim-A-dehidrogenaz enzim aktivitesindeki eksikliğe bağlı olarak ortaya çıkan otozomal resesif geçişli seyrek görülen metabolik bir hastalıktır. Çoğunlukla hayatın ilk üç yılında ateşli bir enfeksiyona eşlik eden akut bilinç bozukluğu ve sonrasında kazanılmış motor becerilerin kaybı, daha önceden sağlıklı görünen çocukta spastik tipte serebral palsy, koreoatetoz, distoni veya mental gerileme şeklinde kendini gösterir. Seyrek olarak yavaş ilerleyen motor fonksiyon bozukluğu veya izole makrosefali şeklinde de klinik gidiş gösterebilir. Bu yazıda, konuşamama ve yürüyememe şikayetiyle getirilen 23 aylık erkek ve ateşli enfeksiyon sonrası nöbet geçirme, kazanılmış beceri kaybı şikayetiyle getirilen sekiz aylık kız hasta sunulmaktadır. Beyin manyetik rezonans görüntülemelerinde belirgin frontotemporal atrofi ve bazal ganglion tutulumu, tandem-kütle spektrometre ve idrar organik asit analizlerinde glutaryl karnitin, glutarik ve 3-hidroksi glutarik asit atılımında artış saptanarak glutarik asidüri tip 1 tanısı alan hastaların seyrek görülmesi ve serebral palsy ayırıcı tanısında düşünülmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla yayınlanmıştır.

Anahtar kelimeler: glutarik asidüri tip 1, frontotemporal atrofi, ayırıcı tanı, serebral palsy.

Glutarik asidüri tip 1, glutaryl-koenzim-A-dehidrogenaz enzim aktivitesinin eksikliğine bağlı ortaya çıkan, diskinetik serebral palsy ile çok kolay karıştırılabildiği ve diğer organik asidürilerdeki gibi gürültülü metabolik

asidoz tablosuyla ortaya çıkmaması nedeniyle sıklığı literatürde bildirilenden daha yüksek olarak düşünülen otozomal resesif geçişli nörometabolik bir hastalıktır^{1,2}. Makrosefali, gövdesel hipotoni, diskinezi, distoni ve

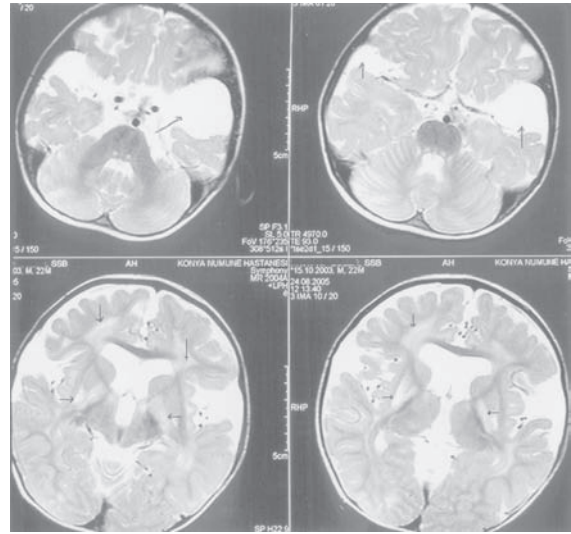
hareket bozuklukları ile sonuçlanan akut bilinç bozukluğu atakları hastalığın karakteristik klinik başvuru şeklidir. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) belirgin frontotemporal atrofi ve bazal ganglion tutulumu izlenirken talamus genellikle korunur³. Biyokimyasal ve moleküler genetik çalışmalarla prenatal veya postnatal tanısı kolaylıkla konulabilirken hafif klinik gidiş gösterdiği durumlarda tanı atlanabilmektedir. Karnitin ve riboflavin desteği ile araya giren enfeksiyonlarda katabolizmayı azaltacak tedavi yaklaşımlarının nörolojik bozulmayı önlediği bilinirken, diyetsel lizin ve triptofan kısıtlamasının rolü henüz tam olarak netleştirilememiştir^{4,5}.

Bu yazıda, pediatrikler tarafından serebral palsy ve mental retardasyon tanısı ile izlenen ve daha sonra kliniğimizde glutarik asidüri tip 1 tanısı alan iki vaka seyrek görülmesi ve serebral palsy ayırıcı tanısındaki önemini vurgulamak amacıyla yayınlanmıştır.

Vakaların Takdimi

Vaka 1

Yirmi üç aylık erkek hasta kliniğimize yürüyememe ve konuşamama şikayetiyle getirildi. Hikayesinden 2-3 aylıkken annesini tanıdığı, 4-5 aylıkken başını tuttuğu, 7-8 aylıkken destekli, bir yaşında desteksiz oturabildiği öğrenildi. On iki aylıkken anne baba şeklinde konuşmaya başlayan hastanın 18. aydan sonra konuşma becerisini tamamen kaybettiği, altı aylıktan bu yana sık ateşli enfeksiyon geçirdiği ve bu şikayetlerle götürüldüğü pediatri hekimleri tarafından serebral palsy ve mental retardasyon tanısı ile izlendiği öğrenildi. Anne ve babası ikinci dereceden akraba olan hastanın dokuz aylık sağlıklı bir kız kardeşi vardı. Fizik muayenesinde; boyu 85 cm (10-25. persentil), ağırlığı 11250 gr (3-10. persentil) ve baş çevresi 50 cm (90-97. persentil) olarak ölçüldü. Belirgin gövdesel hipotoniye karşılık alt ekstremiteelerde hakim tonus artışı vardı. Üst ekstremitelerde derin tendon refleksleri normaktif iken altta artmış olarak alınıyordu. Bilateral Babinski refleksi ve Klonus müsbetliği mevcut, diğer sistem muayeneleri normaldi. Beyin MRG'de belirgin frontotemporal atrofi, bilateral lentiform nükleus ve beyaz cevher tutulumu (Şekil 1) saptanan hastadan glutarik asidüri tip 1 düşünülerek tandem-kütle spektrometre ve idrar organik asit analizi istendi. Tandem-kütle



Şekil 1. Vaka 1'e ait T₂ ağırlıklı beyin MRG'sinde solda ve temporal lobda belirgin bilateral atrofi, bazal ganglion ve beyaz cevher tutulumu görülmektedir.

spektrometre incelemesinde serbest karnitin [3.07 µmol/L (N:7-80)] ve C16 (palmitoyil) karnitin [0.21 µmol/L (N:>0.5)] düzeyleri düşük, glutaril karnitin düzeyi [0.3 µmol/L (N:0-0.25)] artmış bulundu. İdrar organik asit incelemesinde ise glutarik asit [537 mmol/mol kreatinin (N: 0-5.3)] ve 3-OH glutarik asit [14.4 mmol/mol kreatinin (N:1-4.2)] atılımında belirgin artış saptandı.

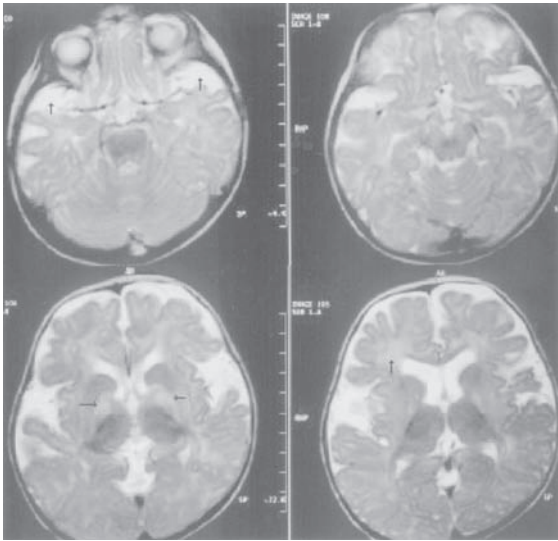
Klinik bulgular, MRG, tandem kütle spektrometre ve idrar organik asit analizi sonuçlarına göre glutarik asidüri tip 1 tanısı konularak izleme alınan hastaya karnitin, riboflavin ve multivitamin verildi. Daha sonra myoklonik nöbetleri gözlenen ve EEG bozukluğu saptanarak valproat başlanan hasta halen çocuk nöroloji polikliniğinde nöbetsiz olarak takip edilmektedir.

Vaka 2

Sekiz aylık kız hasta kliniğimize tekrarlayan ateş ve nöbet geçirme şikayetiyle getirildi. Hikayesinden 20 gün önce ateş nedeniyle başvurdukları hekim tarafından boğaz enfeksiyonu tanısıyla antibiyotik başlandığı ve o dönemde birkaç gün süreyle gözlerini bir noktaya dikip dalma şeklinde 15-20 saniye süren tekrarlayan fokal nöbetlerinin olduğu öğrenildi. Nöbetlerin sonlanmasından sonra hastanın etrafa ilgisinin azaldığı, daha önce oturabilir ve ayaklarının üzerine basabilirken oturamaz ve basamaz hale geldiği öğrenildi. Anne ve babası ikinci derece akraba olan

hastanın beş yaşında epilepsi tanısıyla iki yıl takip ve tedavi edilmiş halen sağlıklı görünümde bir erkek kardeşi vardı.

Fizik muayenesinde; boyu 68 cm (50-75. persentil), ağırlığı 6700 gr (3-10. pensentil) ve baş çevresi 45 cm (90. persentil) olarak ölçüldü. Sol gözünde içe şaşılık ve gövdesel hipotonisi bulunan hastanın alt ekstremitelerinde daha belirgin olmak üzere tonus artışı vardı. Derin tendon refleksleri her iki üst ve alt ekstremitelerde artmış olarak değerlendirildi. Bilateral Babinski refleksi pozitif, diğer sistem muayeneleri normaldi. Beyin MRG'de belirgin frontotemporal atrofi, lentiform nükleus ve beyaz cevher tutulumu (Şekil 2) olan hastada glutarik asidüri tip 1 düşünülerek tandem-kütle spektrometre ve idrar organik asit analizi istendi. Tandem-kütle spektrometre incelemesinde serbest karnitin ve aminoasit profilleri normal bulunurken glutaril karnitin [0.62 µmol/L (N: 0-0.25)] düzeyinde belirgin artış saptandı. İdrar organik asit incelemesinde ise glutarik asit [8236 mmol/mol kreatinin (N: 0-5.3)], 3-OH glutarik asit [201 mmol/mol kreatinin (N:1-4.2)], glutakonik asit [77 mmol/mol kreatinin (N: 0)] ve 3-OH bütirik asit [162 mmol/mol kreatinin (N: 0-11.1)] atılımında artış saptandı. Klinik bulgular, MRG, tandem kütle spektrometre ve idrar organik asit analizi sonuçlarına göre glutarik asidüri tip 1 tanısı konularak izleme alınan hastaya karnitin,



Şekil 2. Vaka 2'ye ait T₂ ağırlıklı beyin MRG'sinde de benzer şekilde bilateral frontotemporal atrofi, bazal gangliyon ve beyaz cevher tutulumu görülmektedir.

riboflavin ve multivitamin verildi. Nöbetleri fenobarbital ile kontrol altına alınan hasta halen pediatrik nöroloji kliniğinde izlenmektedir.

Tartışma

Glutarik asidüri tip 1, lizin, hidroksilizin ve triptofan metabolizmasındaki glutaril-koenzim-A-dehidrogenaz enzim aktivitesindeki eksikliğe bağlı olarak ortaya çıkan otozomal resesif geçişli nadir metabolik bir hastalık olup tahmin edilen prevalansı 1:30.000'dir^{1,2}. Enzimin geni 19. kromozomun kısa koluna lokalize olup 40'tan fazla mutasyon belirlenmiş, ancak genotip ve fenotip arasında bir ilişki saptanamamıştır⁶⁻⁸. Mutasyonların belirlenmesiyle prenatal tanısı mümkün olabilen hastalıkta erken tanı ile nörolojik bozulma önenebilmektedir⁹⁻¹².

Hastalarda ilk bakışta dikkati çeken bulgular makrosefali, hipotoni ve huzursuzluk sayılabilir⁹. Baş çevresi 90-97. persentil veya üzerinde ölçülen vakaların çoğunda makrosefali genellikle ya doğumda vardır veya yaşamın ilk günlerinde gelişir¹³. Periferik spastisiteye karşın belirgin gövdesel hipotoni ve makrosefali birlikteliği sıklıkla mikrosefalinin eşlik ettiği serebral palsiden ayırıcı tanıda önemli bir özelliktir. Baş çevreleri hem 90. persentil üzerinde, hem de boy ve ağırlığa göre nispeten daha büyük olan hastalarımızın ikisinde de periferik spastisiteye karşılık gövdesel hipotoni varlığı dikkati çekmekteydi.

Diğer organik asidürilerde rastlanan sistemik asidoz, ketoz, hipoglisemi ve transaminaz artışı ile giden metabolik kriz şeklinde başlangıç glutarik asidüri tip 1'de oldukça seyrekdir¹⁴. Akut atakla başlayan şekilde geçirilen ateşli enfeksiyonlar, gastroenteritler, hatta rutin aşılama bile önceden sağlıklı görülen bebekte ensefalit benzeri, Reye sendromunu anımsatan akut bilinç bozukluğu tablosunu ortaya çıkarmaktadır. Birkaç günde düzelen ensefalopati tablosunun ardından kazanılmış motor becerilerin kaybedildiği ve değişik düzeylerde diskinezi, koreatetoz ve distoni geliştiği fark edilmektedir³. Vaka 2'de akut enfeksiyona eşlik eden birkaç günlük bilinç bozukluğu sonrası baş tutma ve oturma becerisinin kaybıyla sonuçlanan tipik başlangıç söz konusu idi. Hastalığın daha seyrek rastlanan sinsi başlangıçlı şeklinde ensefalopatik tablo olmadan hafif derecede ataksi, atetoz ve/veya distoni zaman içinde gelişmektedir^{3,15}.

Vaka 1'de doğumdan itibaren gecikmiş olan gelişim basamaklarına ateşli ataklar sonrası distoni ve konuşma becerisi kaybı eklenmişti.

Glutarik asidüri tip 1'de en karakteristik beyin görüntüleme bulgusu silvian fissürlerin genişlemesine bağlı frontotemporal atrofidir¹. Bir diğer radyolojik bulgu olan bazal gangliyon tutulumu özellikle de korpus striatumun tutulumu klinikle daha fazla ilişkili olup beyaz cevher tutulumu da eşlik edebilmektedir. Patogenezinde karnitin azalması, eksitotoksik mekanizma, akut ensefalopatik kriz esnasında gelişen hipertermi ile ortaya çıkan artmış enerji ihtiyacı ve sitokin salınımıyla giden enfeksiyonlar rol oynamaktadır¹⁶. Fizik bulgulara yansması koreatetoz, distoni, yutma güçlüğü ve konuşma bozukluğu şeklinde olmaktadır. Hastalarımızın beyin MRG'de belirgin frontotemporal atrofi, bilateral lentiform nükleus ve beyaz cevher tutulumu klinikle birlikte değerlendirildiğinde glutarik asidüri tip 1 tanısını kolaylıkla akla getirmektedir.

Klinik ve radyolojik bulguları glutarik asidüri tip 1 düşündüren bir hastada idrar ve plazmada artmış glutarik asit saptanması, bozulmuş yağ asidi oksidasyon ürünlerinin yokluğu tanı koydurucudur¹⁴. Ancak idrar glutarik asit atılımı çok düşük miktarlarda veya aralıklı olan hastaların tanısında lökosit ve fibroblastlarda glutaril-koenzim-A- dehidrogenaz enzim aktivitesinin ölçümü gerekir¹⁷. Klinik bulgularının değişkenliği ile rezidüel enzimatik aktivite oranı arasında ilişki yoktur¹⁸. Hastalarımızın tandem-kütle spektrometre ve idrar organik asit analizinde artmış glutarik asit düzeyi saptanması tanımızı biyokimyasal olarak kesinleştirmemizde yeterli oldu.

Literatürde yayınlanan vakaların sadece az bir kısmında nöbet bozuklukları geliştiği ve ensefalopatik kriz sırasında çekilen elektroensefalografide (EEG) özgül olmayan yavaşlama şeklinde değişiklikler görüldüğü bildirilmektedir¹⁴. Yalnızoğlu ve arkadaşlarına¹⁹ ait bir çalışmada yedi vakadan üçünde saptanan EEG bozukluğunun altta yatan serebral disfonksiyona bağlı olduğu ve spesifik bir bulgu olmadığı düşünülmüştür. Buna rağmen hastaların başlangıç EEG'lerinin olması zaman içinde gelişebilecek anormal EEG bulgularını kıyaslamak açısından faydalı olacaktır. Aynı

çalışmada dört vakada görsel uyarılmış potansiyel ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri çalışılmış ve üçünde normal olarak değerlendirilmiştir¹⁹. Bizim vakalarımızdan vaka 1'de myoklonik nöbetler ve epileptik EEG bozukluğu saptanırken, vaka 2'de ateş ve ensefalopatik atak döneminde sık, ancak kısa süreli fokal nöbetler ve epileptik EEG bozukluğu izlenmesi üzerine başlanan antiepileptik ilaç tedavisine iyi yanıt alındı. Bu bulgular glutarik asidüri tip 1'de epileptik nöbetlerin seyrek olmadığını düşündürmektedir.

Glutarik asidüri tip 1 hastaları, süt çocukluğu dönemi sonrası ya hiç ilerlemeyen ya da yavaş ilerleyen spastisiteyle birlikte ekstrapiramidal bulguların baskın izlendiği ve mental bozulmanın eşlik ettiği kronik döneme girerler¹⁴. Hastalığın tanısı konulduktan sonra akut ensefalopati ve bazal gangliyon dejenerasyonunun gelişme riski (eğer henüz gelişmediyse) belirgin oranda azalmaktadır⁹⁻¹². Bu konudaki görüşler vaka-kontrol veya prospektif çalışmalara dayanmasa da çoğu uzman tarafından kabul edilmektedir. Klinik seyrin durdurulmasında tanı anına kadar boşalmaya devam eden karnitin depolarının doldurulması, belki de tek en etkili faktördür. Enfeksiyonlar sırasında antienflamatuar tedavi ile uzamış hipertermi ve katabolizmanın engellenmesi, hidrasyonun ve kalorik desteğin yeterince verilmesi de seyri durdurmada önemli rol oynar. Diyetteki protein içeriğinin azaltılmasının etkinliğine dair somut bir harita henüz ulaşamadığı gibi amino asit dengesizliği riskini de beraberinde getirmektedir⁴. Eski yayınların aksine glutaril-koenzim A dehidrogenaz enziminin kofaktörü olan riboflavin yararlı olduğu kanıtlanamamıştır⁵. Bununla birlikte hastalarımıza karnitin ile birlikte riboflavin ve multivitamin desteği verildi. Atak geçirmeden tanı konulup tedavi başlanan hastalarda prognozun çok iyi gidişli olması nedeniyle vaka 1'in dokuz aylık kardeşi de yakından izlenmektedir.

Sonuç olarak, hastalığın sinsi gidişi ve özellikle diskinetik serebral palsi ile çok kolay karıştırılabilmesi nedeniyle çocuk hekimlerinin dikkatli olması gerekmektedir. Hatta daha önceden diskinetik serebral palsi tanısı almış vakaların glutarik asidüri tip 1 açısından yeniden değerlendirilmeleri hem bu çocukların hem de diğer kardeşlerin erken tanısı ve tedavisi açısından faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Twomey, Eileen EL, Naughten, ER, Donoghue VB, Ryan S. Neuroimaging findings in glutaric aciduria type 1. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 823-830.
2. Kyllerman M, Steen G. Glutaric aciduria: a 'common' metabolic disorder? *Arch Fr Pediatr* 1980; 37: 279.
3. Amir N, Elpeleg ON, Shalev RS, Christensen E. Glutaric aciduria type 1: enzymatic and neuroradiologic investigations in two kindreds. *J Pediatr* 1989; 114: 983-989.
4. Niiyama S, Koelker S, Degen I, Hoffmann GF, Happle R, Hoffmann R. Acrodermatitis acidemica secondary to malnutrition in glutaric aciduria type 1. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 244-246.
5. Brandt NJ, Gregersen N, Christensen E, Gron IH, Rasmussen K. Treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria). Experience with diet, riboflavin, and GABA analogue. *J Pediatr* 1979; 94: 669-673.
6. Biery BJ, Stein DE, Morton H, Goodman SI. Gene structure and mutations of glutarylcoenzyme A dehydrogenase: impaired association of enzyme subunits due to an A421V substitution causes glutaric aciduria type 1 in the Amish. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1006-1012.
7. Anikster Y, Shaag A, Joseph A, et al. Glutaric aciduria type 1 in the Arap and Jewish communities in Israel. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1012-1018.
8. Busquets C, Merinero B, Christensen E, et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase (GCDH) deficiency in Spain: evidence of two groups of patients, genetically and biochemically distinct. *Pediatr Res* 2000; 48: 315-22.
9. Baric I, Zschocke J, Christensen E, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type 1. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21: 326-340.
10. Hoffmann GF, Zschocke J. Glutaric aciduria type 1 from clinical, biochemical and molecular diversity to successful therapy. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22: 381-391.
11. Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB, et al. Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 1996; 27: 115-123.
12. Monavari AA, Naughten ER. Prevention of cerebral palsy in glutaric aciduria type 1 by dietary management. *Arch Dis Child* 2000; 82: 67-70.
13. Forstner R, Hoffmann GF, Gassner I, et al. Glutaric aciduria type 1: ultrasonographic demonstrations of early signs. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 138-143.
14. Superti-Furga A, Hoffmann GF. Glutaric aciduria type 1 (glutaryl-CoA-dehydrogenase deficiency): advances and unanswered questions. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 821-828.
15. Drigo P, Burlina AB, Battistella PA. Subdural hematoma and glutaric aciduria type 1. *Brain Dev* 1993; 15: 460-461.
16. Kolker S, Ahlemeyer B, Kriegelstein J, Hoffmann GF. Maturation-dependent neurotoxicity of 3-hydroxyglutaric and glutaric acids in vitro: a new pathophysiologic approach to glutaryl-CoA-dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 2000; 47: 495-503.
17. Christensen E. A fibroblast glutaryl-CoA dehydrogenase assay using detritiation of 3H-labelled glutaryl-CoA: application in the genotyping of the glutaryl-CoA dehydrogenase locus. *Clin Chim Acta* 1993; 220: 71-80.
18. Schwarz M, Christensen E, Superti-Furga A, Brandt NJ. The human glutaryl-CoA dehydrogenase gene: report of intronic sequences and of 13 novel mutations causing glutaric aciduria type 1. *Hum Genet* 1998; 102: 452-458.
19. Yalnızoğlu D, Sarı N, Turanlı G, Coşkun T, Topçu M. Neurophysiologic features in glutaric aciduria type 1. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 153-158.