

Glutarik asidüri tip 1

Sema SALTİK (*), Müferret ERGÜVEN (**), Sibel SEVÜK (***), Nurcan ÖZÜMÜZTOPRAK (***)

SUMMARY

Glutaric aciduria type 1

Glutaric aciduria type 1 is a rare metabolic disorder that is caused by deficiency of glutaryl-coenzyme-A dehydrogenase. Early diagnosis and intensive management of this disease could alter the nature of the disorder. We report a 8 months old case with glutaric aciduria type 1 who presented as macrocephaly to emphasize the importance of the cranial MRI findings to diagnose this disease. Since his cranial MRI findings were suggestive of glutaric aciduria type 1, metabolic analyse was planned to establish the diagnosis of this disorder.

Key words: *Glutaric aciduria type 1, cranial MRI, macrocephaly*

Anahtar kelimeler: *Glutarik asidüri tip 1, kranial MRI, makrosefali*

Glutarik asidüri tip 1, glutaryl-KoA dehidrogenaz enziminin eksikliği sonucu gelişen, otozomal resesif geçişli nadir bir metabolik hastalıktır. Bu enzim lizin, hidrokstilizin ve triptofanın metaboliti olan glutarik asidin dehidrojenasyon ve dekarboksilasyonunda görev almaktadır. Enzim eksikliği sonucunda glutarik asit, 3-hidroksiglutarik asit, glutakonik asit vücut sıvılarında birikir ve özellikle akut hastalık dönemlerinde idrarla atılımı artar (1). Sorumlu enzimi kodlayan gen 19. kromozomun kısa kolunun 13.2 bölgesine lokalize edilmiş ve çok sayıda mutasyonu tanımlanmıştır (2). Hastalığın başlıca klinik semptomları makrosefali, infeksiyon veya travmadan sonra ortaya çıkan ensefalopati, oral ve fasiyal diskinezi, jeneralize rijidite, nöbet, opistotonus, konuşma ve harekette gecikmedir. Hasta çocuklar 2 yaşına dek normal gelişime sahip olabilirler. Ancak, ayırıcı tanıda bu klinik semptomlardan çok kranial MRG bulguları ipucu vermektedir. Kranial MRG'de, bazal ganglia lezyonları ile birlikte çok geniş operkula bul-

gusu tipiktir. Bu yazıda, nadir görülen glutarik asidüri tip 1 hastalığının tanınmasında kranial MRG bulgularının önemini vurgulamak amacıyla, makrosefali nedeniyle kliniğimize başvuran bir glutarik asidüri tip 1 olgusu sunulmuştur.

OLGU

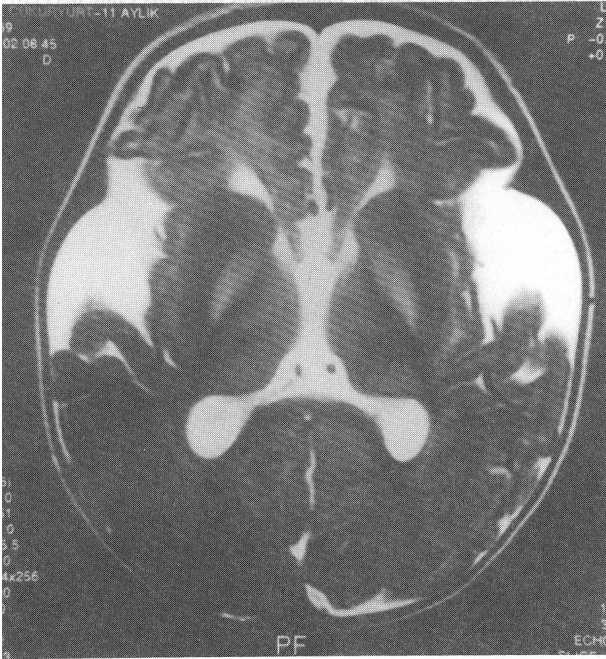
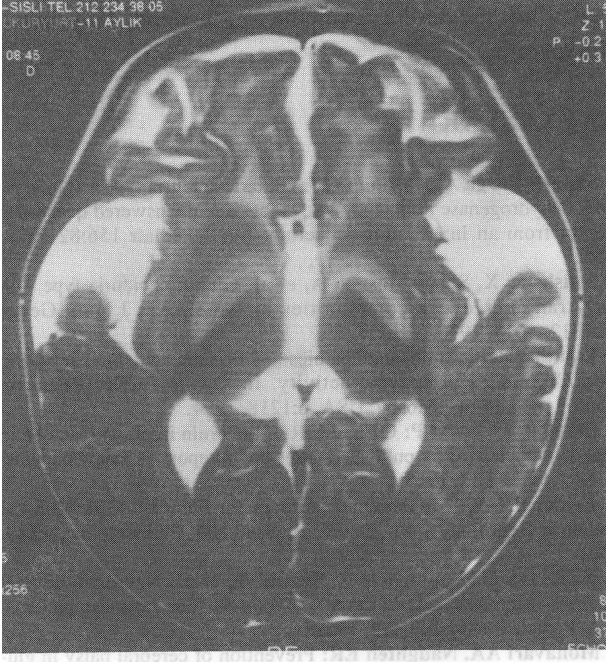
Sekiz aylık erkek hasta, başının büyük olması şikayetiyle getirildi. Hasta, aralarında 2. derecede akraba evliliği olan, 24 yaşında anne ile 32 yaşında babanın ilk çocuğuydu. Mıadında vajinal yolla 2900 gr doğan hastanın doğum ve sonrası dönemde önemli bir problemi olmamıştı. Baş kontrolü 2 aylık, desteksiz oturma 7 aylık, normal olarak gelişmişti.

Fizik muayenede makrosefali kafa yapısı dışında başka bir kraniofasial bulgusu olmayan hastanın nörolojik muayenesinde bir özellik saptanmadı. Baş çevresi 50 cm olup 97. persentilin üzerindeydi. Rutin hemogram ve biyokimyasal laboratuvar incelemelerinde patolojik bir özellik yoktu. Hastanın yapılan kranial MRG tetkikinde frontotemporal bölgelerde atrofi, çok geniş operkula bulgusu mevcut olup, T2 ağırlıklı incelemelerde, bazal ganglion ve talamus bilateral hiperintens olarak görüldü (Resim 1 a,b). Yapılan idrar organik asit incelemesinde glutarik asit ve 3-OH glutarik asitte belirgin artış görüldü. Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular yardımıyla glutarik asidüri tip 1 tanısı alan hastaya riboflavin, karnitin başlandı. Lizin, hidrokstilizin ve triptofandan yoksun diyet programı hazırlandı ve hastalık için özel hazırlanmış GA 1 maması beslenmeye eklendi.

TARTIŞMA

Glutarik asidüri tip 1, glutaryl-KoA dehidrogenaz enziminin doğuştan eksikliğine bağlı olarak, vücut sıvılarında biriken metabolitlerin (glutarik, 3-hidroksiglutarik ve glutakonik asit) neden olduğu bir nörometabolik hastalıktır. Tam bilinmemekle birlikte bu metabolitlerin nörotoksik ve nörodejeneratif değişikliklere yol açtığı düşünülmekte, patolojik olarak striatal dejenerasyon görüldüğü bildirilmektedir (3). Oldukça nadir

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Pediatri Kliniği, Uzman Pediatrik Nörolog*; SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Pediatri Kliniği, Şef Dr.**; SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Pediatri Kliniği, Asist. Dr.***



Resim 1 a,b: T₂ ağırlıklı kranial MRG'lerde, frontotemporal atrofi, çok geniş operküla bulgusu görülmekte olup, bilateral bazal ganglia ve talamuslar hiperintens olarak izlenmektedir.

görülmekte, sıklığı 1:30.000-56.000 olarak rapor edilmektedir (4). Ancak otozomal resesif geçiş gösteren bu hastalık, muhtemelen ülkemiz gibi akraba evliliklerinin yoğun olduğu toplumlarda daha sık görülecektir. Olgumuzun da anne ve babası ikinci dereceden akra-

baydı.

Bu hastalıkta, klinik olarak, makrosefali genellikle doğumda mevcut olup, yaşamın ilk aylarında başka bir problem gözlenmez. Daha sonra bebeklik döneminde hastalık 2 farklı tabloda ortaya çıkabilir. Hasta hipotoni, gelişim geriliği, distoni, koreaatetoz bulgularıyla görülebilir. Bu tablodaki hastaya yanlışlıkla diskinetik serebral palsi tanısı konabilir. Glutarik asidüri tip 1, akut atak yerine bu şekilde ilerleyici nörolojik hastalık şeklinde seyrettiğinde "serebral organik asidemi" hastalık grubu içinde yer almaktadır. Ya da bu hastalık, akut olarak irritabilite, aşırı terleme gibi semptomların gözleendiği akut ensefalopati tablosu ile karşımıza çıkabilir. Bu dönemde ise Reye sendromu, akut ensefalit, aşıya bağlı ensefalopati tanıları alabilir. Nitekim tamamen normal nörolojik gelişim gösteren bir çocukta araya giren aşılama, ateşli hastalık, kafa travması gibi faktörlerle hastalık tetiklenip, hastalığın klinik tablosu gelişebilir (5).

Olgumuzun tek klinik semptomu makrosefaliydi. Ailede akrabalık vardı ve ailede başka makrosefali olgusu tanımlanmıyordu. Makrosefali ayırıcı tanısında pek çok hastalık yer almakla birlikte, olgumuzda ilave bir semptom olmadığından klinik olarak bir ön tanı mümkün gözükmemektedir. Glutarik asidürilerde, klinik tablo değişik olabileceğinden ve pek çok hastalıkla ortak özellik gösterebileceğinden tek başına tanıya yol gösterici olmamaktadır. Oysa glutarik asidüri tip 1 tanısında kranial MRG incelemesi çok önemlidir. Özellikle makrosefali çocuklarda bazal ganglion lezyonları ile beraber çok geniş operküla bulgusu patognomoniktir. MRG'de kaudat nukleuslarda ve putamende bilateral nekroz, frontotemporal bölgelerde belirgin serebral atrofi ve ak maddede demiyelinizasyon alanları glutarik asidüri tip 1'in MRG bulguları olarak özetlenebilir (6). Bu lezyonlar sadece semptomatik olgularda değil asemptomatik olgularda, hastalığın erken döneminde de görülebildiğinden MRG'de bu bulguları tanımak glutarik asidüri tip 1 hastalığının tanısında önemlidir. Nitekim, henüz hiçbir ilave nörolojik semptomu olmayan olgumuzun kranial MRG tetkikinde bilateral bazal ganglia tutulumu, frontotemporalde belirgin atrofi ve çok geniş operküla bulgusu görülmesi üzerine 24 saatlik idrarda organik asit analizi istendi. Bu hastalıkta, idrarda yüksek oranda glutarik asit ve 3 hidroksi glutarik asit atılımı saptanır. Bizim olgumuzda da benzer sonuç gözleendi. Böylece olgumuz, klinik, laboratuvar ve MRG sonuçları ile glutarik asidüri tip 1 tanısı aldı.

Glutarik asidüri tip 1'de tanı gecikmeleri görülmektedir. Bunun nedeni, hastalığın çok nadir olması ve idrardaki anormal metabolitlerin intermittan olarak saptanmasına bağlıdır. Oysa, bu hastalığın morbidite ve mortalitesi yüksek olmakla birlikte, çalışmalar erken tanı ve agresif bir diyet tedavisinin nörolojik sekelleri önlemede önemli rolü olduğunu göstermiştir. Tedavisinde en önemli nokta hayat boyu uygulanacak diyet rejimidir. Diyette doğal proteinlerin alımı kısıtlanmalı, yüksek kalori alımı sağlanarak katabolizma baskılanmalıdır. Lizin, hidrokstilizin, triptofandan fakir diyet düzenlenerek L-karnitin, riboflavin desteği yapılmalıdır. Glutaril-CoA dehidrojenaz enzimi kofaktör olarak riboflavini kullanmaktadır. Terapotik dozlarda kullanılan riboflavinin yararlı olduğu bilinmektedir. L-karnitin tedavisi hastalığa bağlı oluşan ikincil karnitin eksikliğini düzelterek akut ensefalopati krizlerini önlemede yararlı bulunmuştur (7).

Erken tanı ve tedavinin prognozu açısından çok önemli olduğu bu hastalıkta, MRG bulguları tanı için yol gösterici olabilmektedir. Özellikle akraba evliliklerinden doğan makrosefaliğin olguların tanıya yaklaşımında nörolojik tablonun görülmediği erken dönemde bile kra-

nial MRG tetkikini iyi yorumlamak önemlidir. Olgumuzda olduğu gibi, fazla ve gereksiz tetkike gerek kalmadan tek metabolik incelemeye yönelerek tanı mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. **Superti-Furga A, Hoffman GF:** Glutaric aciduria type 1 (glutaryl-CoA-dehydrogenase deficiency): advances and unanswered questions. Report from an international meeting. *Eur J Pediatr* 156:821-828, 1997.
2. **Aniskster X, Shaag, Joseph A, et al:** Glutaric aciduria type 1 in the Aran and Jewish communities in Israel. *Am J Hum Genet* 59:1012- 1018, 1996.
3. **Swaiman KF:** Aminoacidopathies and organic acidemias resulting from deficiency at enzyme activity. In: Swaiman KF: *Pediatric Neurology*. 2nd Ed., Mosby, USA, p:1218, 1994.
4. **Brismar J, Ozand P:** CT and MR of the brain in glutaric acidemia type 1: A review of 59 published cases and a report of 5 new patients. *AJNR* 16:675-683, 1995.
5. **Fenichel GM:** Movement Disorders In: Fenichel GM. *Clinical Pediatric Neurology*. 4th Ed., W.B. Saunders, Philadelphia, p:289, 2001
6. **Nagasava H, Yamaguchi S, Suzuki Y, et al:** Neuroradiological findings in glutaric aciduria type 1: report of four Japanese patients. *Acta Pediatr Jpn* 34:409-415, 1992.
7. **Monavari AA, Naughten ER:** Prevention of cerebral palsy in glutaric aciduria type 1 by dietary management *Arch Dis Child* 82(1):67-70, 2000.