

Erken Yaşta Tanı Alan Bir Glutarik Asidüri Tip 1 Olgusu

Ensar Duras, Yelda Türkmenoğlu, Bekir Yiğit Develi, Attila Alp Gözübüyük, Özlem Evrim Göksoy Topal, Ozan Özkaya

S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Glutarik asidüri tip 1, L-lizin, L-hidroksilizin ve L-triptofan metabolizmasında rol alan glutaril koenzim A dehidrojenaz enzim eksikliğine bağlı olarak otozomal resesif kalıtılan ender görülen nörometabolik bir hastalıktır. Hastalık geçirilen bir enfeksiyonu, rutin aşılamayı ya da cerrahi müdahaleyi takiben başlayan konvülsiyon, distoni ve diskinetik hareketlerle veya nöromotor gelişim basamaklarının kaybı gibi kronik seyirli bir tablo ile ortaya çıkabilir. Makrosefali hastaların büyük bir kısmında bulunmaktadır. Tandem-mass spektrometre, idrar organik asit analizi ve beyin manyetik rezonans görüntülemesi ile glutarik asidüri tip 1 tanısı konulabilir. Tedavide lizinden kısıtlı diyet ile L-karnitin başlanarak hastalığın ilerlemesi büyük ölçüde önenebilir. Bu makalede, kliniğimize ateş ve öksürük yakınması nedeniyle başvuran, fizik muayenesinde makrosefali saptanan ve izleminde diskinetik hareketleri ve konvülsiyonu gözlenen altı aylık erkek hasta sunularak glutarik asidüri Tip 1’de erken tanı ve tedavinin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: glutarik asidüri Tip 1, glutaril KoA dehidrojenaz, nörometabolik hastalık, erken tanı

ABSTRACT

A case of glutaric aciduria type 1 diagnosed at an early age

Glutaric aciduria type 1 is an autosomal recessive rare neurometabolic disease caused by the deficiency of glutaryl-coenzyme A dehydrogenase which has a part in L-lysine, L-hydroxylysine and L-tryptophan metabolism. It may be manifested by convulsion, dystonia and dyskinetic movements or by chronic course such as the loss of the neuromotor development stages following an infection, a routine vaccination or surgery. Majority of the patients has macrocephaly. Tandem-mass spectrometry, urine organic acid analysis and brain magnetic resonance imaging can be used to diagnose glutaric aciduria type 1. The progression of the disease may be limited considerably with lysine restricted diet and L-carnitine supplementation. In this article, we aimed to emphasize the importance of early diagnosis and treatment in glutaric aciduria type 1 by presenting a six-month-old male patient who was admitted to our clinic with the complaints of fever and cough and identified with macrocephaly on the physical examination and developed dyskinetic movements and convulsions on his follow-up.

Keywords: glutaric aciduria, glutaril CoA dehydrogenase, neurometabolic disorder, early diagnosis

GİRİŞ

Glutarik asidüri Tip 1, glutaril koenzim A dehidrojenaz enzim aktivitesinin eksikliğine bağlı ortaya çıkan, ender görülen otozomal resesif geçişli nörometabolik bir hastalıktır ⁽¹⁾. İnsidansı dünyada yaklaşık 1/100.000 olarak bildirilmektedir ⁽²⁾. Bu enzimin eksikliği sonucu L-lizin, L-hidroksilizin ve L-triptofan amino asitlerinin metabolizmasında bozulma olduğu saptanmıştır. Ayrıca, glutarik asit yıkım ürünleri olan glutaril karnitin, glutarik asit, glutakonik asit ve 3-hidroksi glutarik asitin dokularda, kan, beyin omurilik sıvısı ve idrarda biriktiği gösterilmiştir ⁽¹⁻³⁾.

Hastalığa neden olan gen 19p13.2’de tanımlanmıştır ^(2,4). Genellikle ilk üç yaşta hafif bir enfeksiyonu takiben başlayan akut bilinç bozukluğu tablosu ve kazanılmış motor becerilerin kaybıyla beraber, diskinetik veya distonik hareket bozuklukları görülür ⁽¹⁻³⁾. Hastalığa erken tanı konmasıyla tedavi altına alınan hastaların prognozunun iyi olduğu bildirilmektedir ⁽⁴⁾. Bu makalede, alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle başvuran, distonik hareketleri ve konvülsiyonu gözlenen ve makrosefalisi saptanan altı aylık bir erkek hasta sunularak glutarik asidüri Tip 1’de erken tanı ve tedavinin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

Alındığı Tarih: 01.08.2016

Kabul Tarihi: 18.09.2017

Yazışma adresi: Uz. Dr. Ensar Duras, Darülaceze Cad. No: 27, 34384 - İstanbul - Türkiye

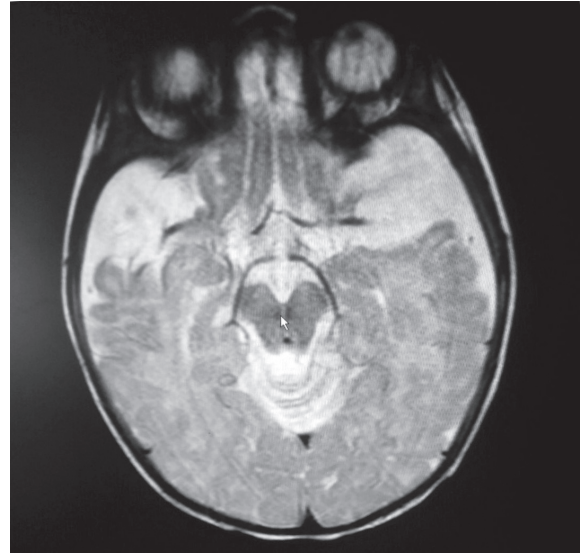
e-posta: ensarduras@gmail.com

OLGU SUNUMU

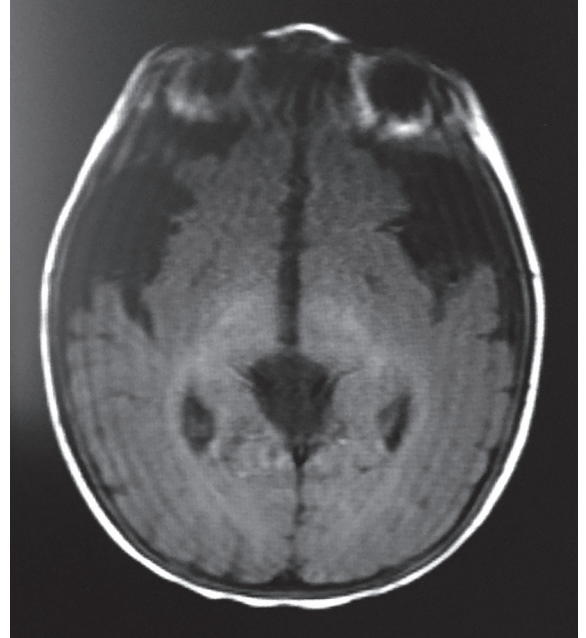
Altı aylık erkek hasta beş gün önce başlayan öksürük ve iki gündür devam eden ateş yakınması ile başvurdu. Sağlıklı bir gebeliği takiben, gününde, C/S ile 3300 g olarak doğduğu, doğumdan sonra bir hafta süreyle yenidoğanın solunum sıkıntısı tanısıyla yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlendiği ve başka bir sorunu olmadığı, anne ve babası arasında akrabalık olmadığı, sağlıklı üç kardeşinin yanı sıra bir kardeşinin glutarik asidüri Tip 1 tanısıyla takipli olduğu öğrenildi. Fizik muayenede vücut ağırlığı: 8380 gr (50p), boyu: 69 cm (50-75p), baş çevresi: 48 cm (>97p), aksiller ateş: 38.2°C, nabız: 124/dk., solunum sayısı: 48/dk. idi. Subkostal çekilmeleri olan hastanın sağ akciğer bazalinde krepitan raller bulunmaktaydı. Hafif uykuya meyilli olan hastada horizontal nistagmus, gövdesel hipotoni ve ekstremitelerde distonik hareketler ve konvülsiyon gözlemlendi. Laboratuvar incelemede, hemoglobin: 9.4 g/dL (11,5-15,5), WBC: 8700/mm³ (4,5-10,5), hematokrit: %28,8 (35,5-48), trombosit: 514000/mm³ (150000-400000) idi. Üre: 15 mg/dL (10.8-38.4), kreatinin: 0.26 mg/dL (0.72-1.25), Na: 138 mmol/L (139-146), K: 5.41 mmol/L (4.1-5.3), AST: 32 U/L (5-34), ALT: 23 U/L (0-41) olarak saptandı. Kan gazında pH: 7.39 (7.35-7.45), pO₂: 106 mmHg (70-100), pCO₂: 31.9 mmHg (35-45), HCO₃⁻: 19.9 mmol/L (22-26), BE: -6.3 mmol/L, Lac: 2.6 mmol/L (0.4-2.2), amonyak: 8.8 µmol/L (16-60) saptandı. Tam idrar tetkikinde patolojik bulgu yoktu. Beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG)'de ekstraaksiyal beyin-omurilik sıvısı mesafesinde, özellikle temporal lob ve silviyan fissür düzeyinde genişleme, bilateral caudat nukleus ve lentiform nukleusta tutulum izlendi (Resim 1a, Resim 1b). Metabolik hastalık açısından tandem-mass spektrometre ile yapılan taramada amino asit profilleri normal iken, serbest karnitin hafif azalmış [6.1 µmol/L (N:7-80)], açilkarnitin profilinde glutaril karnitin [0.56 µmol/L (N:0-0.25)] hafif yüksek saptandı. İdrar organik asit incelemesinde glutarik asit atılımının ileri derecede arttığı [2586 mmol/mol kreatinin (N:0-5.3)] ve eser derecede 3-hidroksi glutarik asit [4.6 mmol/mol kreatinin (N:1-4.2)] atılımı gözlemlendi. Proteinden kısıtlı diyet, 7 mg/kg/dk.'dan %10 glukoz infüzyonu ve antiepileptik tedavi olarak fenitoin (5 mg/kg/gün) ve midazolam (0,1 mg/kg/saat) başlandı. Bu bulgular eşliğinde glutarik asidüri tip 1 tanısı konan hastaya, karnitin 100 mg/kg/gün ve ribofilavin 100 mg/gün

verilerek lizinden kısıtlı diyet başlandı, birkaç gün sonra distonik hareketlerde azalma gözlemlendi.

Takibinde konvülsiyonu olmayan hastanın antiepileptik tedavileri kesildi. Hastalık için özel hazırlanmış GA 1 mama beslenmeye eklenerek tam oral beslenme başlandı ve intravenöz mayi desteği kesildi. Beslenmesinin düzenlenmesi ve tedavisinin takibi için çocuk metabolizma polikliniğinden takibe alındı.



A



B

Resim 1a,b. Beynin manyetik rezonans görüntülemesinde ekstraaksiyal BOS mesafesinde, özellikle temporal lob ve silviyan fissür düzeyinde genişleme, bilateral caudat nukleus ve lentiform nukleusta tutulum izlenmektedir.

Hastanın izleminde uygun medikal tedavi ile klinik bulgulara düzelmeye görüldü ve kalıcı hasar gelişmedi. Erken medikal tedavi ile kalıcı hasar gelişmemiş olması glutarik asidüri Tip 1'de erken tanı ve tedavinin prognoz açısından önemini göstermektedir.

TARTIŞMA

Glutarik asidüri Tip 1 genellikle 6 ay ile 36 ay arasındaki çocuklarda, %75'ine makrosefalinin eşlik ettiği, yineleyici ensefalopatik krizlerle ortaya çıkan ve kalıcı kompleks hareket bozukluğuna neden olabilen otozomal resesif geçişli metabolik bir hastalıktır ^(1,2,5). Gövdesel hipotoni, distoni, koreatetoz ve diskinezi gibi hareket bozukluklarının eşlik ettiği akut bilinç bozukluğu atakları hastalığın karakteristik özelliklerindedir. Aşılama, cerrahi veya hafif bir enfeksiyon bu krizleri ortaya çıkarabilir ^(1,2). Bazı hastalar bu ataklar sırasında kaybedilirken, diğerlerinde atak sonrasında genellikle kalıcı hareket bozuklukları gözlenir, ancak %10-20 olguda hiç akut ensefalopatik kriz gelişmeden de geç dönemde nörolojik hasar gelişebildiği bildirilmiştir ⁽¹⁾. Bizim hastamızda da makrosefalinin yanı sıra solunum yolu enfeksiyonunu takiben konvülsiyon ve distonik hareketler gözlenmişti. Glutarik asidüri Tip 1'de hastalığa özgü karakteristik beyin MRG bulguları silvian fissürlerin genişlemesine bağlı frontotemporal atrofi, periventriküler beyaz maddede, dentat nukleus, substantia nigra, ponsta sinyal artımıdır. Bu hastaların bir kısmının bilateral subdural efüzyon nedeniyle yanlışlıkla sarsılmış çocuk sendromu tanısı aldığı da bildirilmektedir ^(2,6,7). Bazal gangliyon tutulumu özellikle de korpus striatumun tutulumu klinikle daha fazla ilişkili olup, beyaz cevher tutulumu da eşlik edebilmektedir. Striatum lezyonlarına ek olarak pseudokistler ve myelinizasyonda gecikmiş matürasyon sıklıkla görülür ⁽⁶⁾. Patogenezinde akut ensefalopatik kriz sırasında gelişen hipertermi ile ortaya çıkan artmış enerji gereksinimi ve sitokin salınımıyla giden enfeksiyonlar, karnitin azalması, eksitotoksik mekanizma rol oynamaktadır ⁽⁸⁾.

Klinik ve radyolojik bulguları glutarik asidüri Tip 1 düşündürülen bir hastada idrar ve plazmada artmış glutarik asit saptanması, bozulmuş yağ asidi oksidasyon ürünlerinin yokluğu tanı koydurucudur. Pek çok hastada tandem-mass spektrometre ve idrar organik asit analizlerinde glutaril karnitin, glutarik ve 3-hidroksi glutarik asit atılımında artış ile tanı konabilmektedir

⁽¹⁻³⁾. Ancak son zamanlarda idrar ve kan tetkiklerinde bulgusu olmayan hastaların BOS incelemeleriyle glutarik asidüri tip 1 tanısı konulduğu bildirilmektedir ⁽²⁾. Kuşku olgularda glutaril koenzim A dehidrogenaz enzim düzeyi tayini ve glutaril koenzim A dehidrogenaz gen mutasyon analizi önerilmektedir. Hastamızda ise diğer incelemelere gerek duyulmadan idrarda 3-OH glutarik asit ve glutarik asit atılımı saptandı.

Hastalığın tanısı konulduktan sonra uygun tedaviyle akut ensefalopati ve bazal gangliyon dejenerasyonunun gelişme riski belirgin oranda azalmaktadır. Lizin ve triptofandan kısıtlı diyet yanı sıra karnitin, glutaril koenzim A enziminin katalizörü olarak görev yapmakta ve nörolojik hasarı önlemektedir. Bunun yanı sıra glutaril koenzim A dehidrogenaz enziminin kofaktörü olan riboflavin de tedavide önerilmektedir ^(2,3,5). Hastamıza karnitin ile birlikte riboflavin desteği verildi ve distonik hareketlerde azalma gözlemlendi.

Glutarik asidüri Tip 1 erken tanı ile tedavisi mümkün bir hastalıktır. Diğer organik asidemilerden farklı olarak ciddi metabolik asidoza yol açmaması hastaların yanlışlıkla serebral palsi, otizm veya epilepsi tanısı almalarına neden olmaktadır ^(9,10). Hastalığın makrosefali dışında karakteristik bulgusunun olmaması ensefalopatik kriz öncesi tanı konulmasını güçleştirmektedir. Düzelmeyen distoni veya koreatetoz olgularında bu hastalığın taranması önerilmektedir. Erken tanı ve tedaviyle nörolojik hasarlanmanın önlenmesi nedeniyle bazı ülkelerde tandem-mass spektrometre ile glutaril karnitin artışı tarama testi olarak kullanılmaktadır ^(4,7,11). Ancak hastamızda, yenidoğan döneminde metabolik hastalıklara yönelik olarak tetkik edilmemişti.

Sonuç olarak, hastalığın sinsi gidişi, makrosefali dışında belirgin klinik bulgu veya semptomunun olmaması, erken tanı ve tedavi ile nörolojik hasarın ilerlemesinin önlenmesi nedeniyle makrosefali ve/veya distoni veya koreatetoz nedeniyle başvuran sütçocuklarında ayırıcı tanıda glutarik asidüri Tip 1 düşünülmelidir. İlk planda doğru tanının akla gelmesi nedeniyle diskinetik serebral palsi tanısı almış ya da idiyopatik epilepsi nedeniyle takip edilen vakaların da glutarik asidüri Tip 1 açısından yeniden değerlendirilmeleri hem bu çocukların hem de diğer kardeşlerin erken tanısı ve tedavisi açısından yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. 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(3):115-23. <https://doi.org/10.1055/s-2007-973761>
2. Kliegman, Robert, Richard E. Behrman, and Waldo E. Nelson. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th edition. Elsevier Health Sciences. 2016, 676.
3. Kölker S, Garbade SF, Greenberg CR, et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res*. 2006;59(6):840-7. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000219387.79887.86>
4. Pfeil J, Listl S, Hoffmann GF, et al. Newborn screening by tandem mass spectrometry for glutaric aciduria type 1: a cost-effectiveness analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;17;8:(167):1-11.
5. Bjugstad KB, Goodman SI, Freed CR. Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical outcome of glutaric acidemia tip 1. *J Pediatr*. 2000;137:681-6. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.108954>
6. Harting I, Neumaier-Probst E, Seitz A, et al. Dynamic changes of striatal and extrastriatal abnormalities in glutaric aciduria type I. *Brain*. 2009;132(Pt 7):1764-82. <https://doi.org/10.1093/brain/awp112>
7. Yüksel D, Şahin M, Yavuz Gürer YK. İki taraflı temporal araknoid kistler ve glütarik asidüri tip 1. *Türk Ped Arş*. 2008;43:102-4.
8. Kolker S, Ahlemeyer B, Krieglstein J, Hoffmann GF. Maturation-dependent neurotoxicity of 3-hydroxy glutaric and glutaric acids in vitro: a new pathophysiologic approach to glutaryl-CoA-dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res*. 2000;47:495-503. <https://doi.org/10.1203/00006450-200004000-00014>
9. Sarar M, Hamad MH, Hassan HH, Salih MA. Glutaric aciduria type 1 as a cause of dystonic cerebral palsy. *Saudi Med J*. 2015;36(11):1354-57. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.11.12132>
10. Kiykim E, Zeybek CA, Zubarioglu T, et al. Inherited metabolic disorders in Turkish patients with autism spectrum disorders. *Autism Res*. 2016;9(2):217-23. <https://doi.org/10.1002/aur.1507>
11. Lindner M, Kolkers S, Schulze A, et al. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2004;27:851-9. <https://doi.org/10.1023/B:BOLI.0000045769.96657.af>