

Bilateral Subdural Efüzyon ile Başvuran Glutarik Asidüri Tip 1 Olgusu

Glutaric Aciduria Type 1 Associated with Bilateral Subdural Effusion: Case Report

Dr. Ayşe AKSOY,^a
Dr. Elif TÜRKMEN,^a
Dr. Sibel KUL^b

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^bRadyoloji AD,
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi, TRABZON

Geliş Tarihi/Received: 14.12.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 09.04.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ayşe AKSOY
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
TRABZON
aysechild@gmail.com

ÖZET Glutarik asidüri tip 1; lizin, hidroksilizin ve triptofan metabolizmasında yer alan glutaril-koenzim-A-dehidrogenaz enzim eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan otozomal resesif geçişli nörometabolik hastalıktır. Sıklıkla süt çocukluğu döneminde rastlanır ve daha önce sağlıklı olan çocuklarda, ateşli hastalık sonrasında akut ensefalopatik kriz, spastik quadripleji, distoni veya koreatetoz şeklinde kalıcı nörolojik sekel ile kendini gösterir. Seyrek olarak izole makrosefali veya travmatik olmayan subdural hematomlar ile klinik seyir gösterebilir. Bu yazıda makrosefali ve bilateral subdural efüzyon öyküsü olan ve takibinde semptomatik dönem öncesi glutarik asidüri tip 1 tanısı konulan 7 aylık erkek hasta sunulmaktadır. Makale, nedeni bilinmeyen bilateral subdural efüzyon ve progresif makrosefali öyküsü olan hastalarda ayırıcı tanıda glutarik asidüri tip 1'in düşünülmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla yayınlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Glutarik asidüri; subdural efüzyon

ABSTRACT Glutaric aciduria type 1 is an autosomal recessive neurometabolic disease that is due to a deficiency of glutaryl-Co-A dehydrogenase in the metabolism of lysine, hydroxylysine and tryptophane. It typically presents, in a previously healthy child in infancy, as an acute encephalopathic crisis following a febrile illness, with permanent residual sequelae including generalized dystonia, spastic quadriplegia or choreoathetosis. Less commonly, it may clinically appear as isolated macrocephaly and subdural hematomas without accidental trauma. We report a 7 months old boy with macrocephaly and bilateral subdural effusions diagnosed as glutaric aciduria type 1 in the presymptomatic stage. Considering our patient's history, we recommend the inclusion of glutaric aciduria type 1 in the differential diagnosis of patients with unexplained subdural effusions and progressive macrocephaly.

Key Words: Glutaric aciduria; subdural effusion

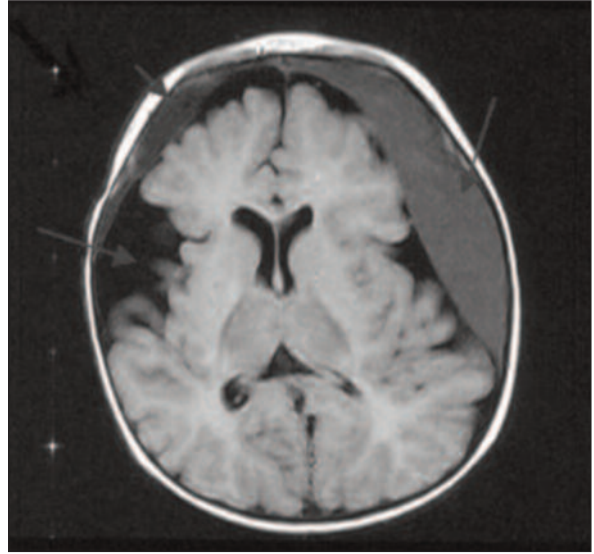
Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008;17:219-222

Glutarik asidüri tip 1; mitokondriyal matriks flavoproteini glutaril-koenzimA dehidrogenaz eksikliği sonucu esansiyel aminoasit olan lizin, hidroksilizin ve triptofan metabolizma bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan, otozomal resesif geçişli nörometabolik bir hastalıktır. Ek-sitatör amino asit olan glutamata yapısal olarak benzeyen 3-OH glutarik asit ve glutarik asit birikimi, akut striatal gliozis ve nöronal kayıpta önemli rol oynar.^{1,2} Genellikle hayatın ilk bir buçuk yılında (0-18 ay) akut infeksiyöz hastalık, bağışıklama veya cerrahi uygulamayı takiben ortaya çıkan akut ensefalopati, ilerleyici hareket bozukluğu, sonrasında kazanılmış nörolojik

gelişim basamaklarının kaybı ile belirginleşir.³ Glutaril-koenzimA dehidrogenaz geni, 19p13.2 bölgesinde lokalize olup şimdiye kadar yaklaşık 150'den fazla mutasyon tanımlanmıştır.⁴ Burada, semptomatik dönem öncesi izole makrosefali ile başvuran ve subdural efüzyon tanısı ile takip edilirken glutarik asidüri tip 1 tanısı konulan 7 aylık erkek olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yedi aylık erkek hasta, beyin cerrahi servisinde subdural efüzyon tanısıyla takip edilirken kliniğimize öksürük, balgam ve burun tıkanıklığı şikayeti ile getirildi. Hikayesinde nöbet ve travma öyküsünün olmadığı, hırıltılı solunum şikayeti ile başvurdukları bir doktor tarafından baş çevresinin büyük olduğunun tespit edilmesi üzerine beyin cerrahisi bölümüne sevk edildiği öğrenildi. Çekilen beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) T2A'da belirgin temporal ve frontal atrofi ile beraber subaraknoid mesafede genişleme ve solda daha belirgin olmak üzere bilateral kronik subdural hematoma (Resim 1) saptandı. Beyin cerrahisi servisinde 3 kez boşaltıcı subdural tap yapıldığı, serohemorajik mayi geldiği, beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde, direkt bakıda 5x11 polimorf nüveli lökosit, bol eritrosit ve BOS biyokimyasında protein >300 mg/dl, BOS şekeri ve eş zamanlı kan şekeri (sırasıyla) 48/92 mg/dl olduğu öğrenildi. Servisimizde yapılan lomber ponksiyon ile alınan BOS örneğinde hücre olmadığı, protein 53 mg/dl, serum şekeri/eşzamanlı BOS şekeri (sırasıyla) 48/92 mg/dl ve BOS kültüründe üremesi saptanmadı. Hikayesinden, anne ve babası birinci dereceden akraba olan, miadında, 3360 g ve birinci çocuk olarak sezaryenle (baş-pelvis uyuşmazlığı) doğan hastanın 2-3 aylıkken annesini tanıdığı, 4-5 aylıkken başını dik tuttuğu ve halen destekli olarak oturabildiği ve doğumundan itibaren huzursuzluğu olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde; ağırlığı 7000 g (10-25 persantil), boyu 62 cm (10-25 persantil), baş çevresi 48 cm (>97 persantil) olarak ölçüldü. Makrosefali görünümü (Resim 2) olup belirgin gövdesel hipotoniye karşılık alt ekstremitelerde hafif tonus artışı vardı. Üst ekstremitelerde derin tendon refleksleri normoaktifken altta hafif artmış olarak alınıyordu. Nörolojik gelişim basamaklarında hafif gerilik



RESİM 1: T2A'da beyin MRG'de bilateral fronto-temporal atrofi, bilateral subdural efüzyon, bazal gangliada hiperintensite.



RESİM 1: T2A'da beyin MRG'de bilateral fronto-temporal atrofi, bilateral subdural efüzyon, bazal gangliada hiperintensite.

olan hastanın MRG'de (T2A) bilateral subdural efüzyonun yanı sıra bazal ganglionlarda hiperintensite, bilateral silviyan fissurlarda ve temporallerde ekstra

aksiyal BOS mesafelerinde genişleme ve fronto-temporal hipoplazi (Resim 1) tespit edilmesi üzerine glutarik asidüri tip1 düşünülerek tandem-kütle spektrometresi ve idrar organik asit analizi istendi. İncelenen kan gazı, amonyak-laktat düzeyi, hemogram ve biyokimyasal parametreleri normaldi. Tandem-kütle spektrometre incelemesinde ise serbest karnitin ve aminoasit profilleri normal bulunurken glutaril karnitin [1.24 µmol/L, (N: 0-0.4)] düzeyinde belirgin artış saptandı. İdrar organik asit incelemesinde ise glutarik asit [130 mmol/ mol kreatinin, (N: 0-5.3)], 3-OH glutarik asit [130 mmol/ mol kreatinin, (N: 1-4.2)] atılımında artış saptandı. Klinik bulgular, MRG, Tandem-kütle spektrometre ve idrar organik asit analiz sonuçlarına göre glutarik asidüri tip 1 tanısı konularak izleme alınan hastanın karnitin, riboflavin, multivitamin ve özel diyet ile beslenmesi sağlandı. Halen çocuk nöroloji kliniğinde izlenmekte olup aileye genetik danışmanlık verildi. Olgunun resim ve filminin kullanılması için ailesinden izin alındı.

TARTIŞMA

Glutarik asidüri tip 1, ilk kez Goodman ve ark. tarafından 1975'te tanımlanmış olup yenidoğanlarda 1/30.000 görülmektedir.⁵ Glutarik asidüri tip 1'de, diğer organik asidürilerdeki gibi gürültülü metabolik asidoz, ketoz, hipoglisemi ve transaminaz artışı ile birlikte metabolik kriz şeklinde başlangıç oldukça seyrek görülmektedir.⁶ Hayatın ilk bir buçuk yılında (0-18 ay), tanı koymada en sık gözlenen spesifik olmayan klinik bulgular spasisitenin eşlik ettiği hipotoni, ilerleyici hareket bozukluğu (distoni, diskinetik, opistotonus, atetoid hareketler, tremor), konvülsiyon, huzursuzluk, mental-motor basamaklarının geri kalması ve makrosefalidir. Hasta akut ensefalopatik krizle gelebileceği gibi, olgumuzda olduğu gibi semptomatik dönem öncesi nadir de olsa yavaş ilerleyen motor fonksiyon bozukluğu (atetoz, distoni) veya izole makrosefali şeklinde de kliniğe başvurabilir. Akut ensefaloptik kriz olmadan erken dönemde tanı koydurucu klinik semptom tanımlanmamıştır. Makrosefalinin hastamızda olduğu gibi süt çocukluğu döneminde %75 oranında görüldüğü, fakat spesifik olmadığı ve genellikle semptomatik dönem öncesinin erken bulgusu olarak nitelendirildiği

bildirilmiştir.^{2,7} Baş çevresi 97 persantil veya üzerinde ölçülen olguların çoğunda makrosefali genellikle ya doğumda vardır ya da yaşamın ilk günlerinde gelişir.⁸ Bizim hastamızın öyküsüne bakıldığında sezaryen doğum nedeninin baş-pelvis uygunsuzluğuna bağlı olması, hastamızın makrosefalisinin intrauterin dönemde oluştuğunu düşündürmektedir. Serebral palsiden ayıran en önemli özellik, periferik spasisiteye karşın belirgin gövdesel hipotoni ve makrosefali birlikteliğidir. Hastaların çoğunlukla koreatetoik veya distonik serebral palsy tanısı ile takip edildikleri veya semptomatik dönem öncesi ailesel makrosefali tanısı ile, akut ensefalopatik krizde Reye sendromu, ensefalit, ani bebek ölümü tanıları ile izlendikleri bildirilmiştir.^{9,10}

Glutarik asidüri tip 1 olgularında bazen ilk başvuru bulgusu olarak travmatik olmayan subdural efüzyon ve hematoma öyküsüne sık rastlanıldığı bildirilmektedir.¹¹⁻¹³ Ortaya çıkan vasküler bulguların doğumdan hemen sonra izlenebileceği ve 3-hidroksi (OH) glutarik asitin birikimine bağlı etkilenimin prenatal dönemde başladığı ileri sürülmektedir. Patogenezde ise 3-OH glutarik asit birikimine bağlı eksitotoksik etki ile vasküler geçirgenlik ve endotel bütünlüğün bozulması; vasküler disfonksiyona bağlı da (travmatik ve enfeksiyona bağlı olmadan) subdural hematomlar ve efüzyonların geliştiği bildirilmektedir.^{11,12} Hastamızda olduğu gibi travma ve enfeksiyon öyküsü ve akut ensefalopatik kriz olmadan makrosefali ile birlikte subdural efüzyon ve hematoma öyküsü bulunmasının hastalığın tanısını koymada rol oynadığını düşünmekteyiz.

Glutarik asidüri tip 1'de tanımlanan en karakteristik beyin görüntüleme bulguları, silvian fissürlerin genişlemesine bağlı fronto-temporal atrofi veya hipoplazi, bazal ganglia'da (lentiküler çekirdekte) hipointensite (%90), subdural efüzyonların varlığı (%20-30), daha nadir olarak bazal ganglia, gri cevherde putaminal ödem ve beyaz cevher tutulumu şeklinde özetlenmiştir.^{14,15} Silvian fissür genişlemesi, 14 günlük çocuklarda dahi tesbit edilmiş olup bu hastaların hepsinde yaşamın 2. ayını takiben fronto-temporal hipoplazi saptandığı bildirilmiştir.⁸ Bahsedilen bu bulguların çoğu semptomatik olan çocuklarda yani akut ensefalopatik kriz sonrasında tanımlanmıştır. Hastamızda ise akut ensefalopatik

kriz olmadan yavaş ilerleyen nörolojik defisitinin görüldüğü semptomatik dönem öncesi beyin MRG 'de fronto-temporal hipoplazi, silvian fissürlerin ve ekstra aksiyal BOS mesafesinin genişlemesi, bazal gangliada etkilenim, subdural hematoma ve efüzyonların tespit edilmesi, literatürle uyumlu olarak klinik ve radyolojik bulguların korelasyonunun farklı derecelerde olabileceğini düşündürmektedir.¹⁶

Klinik ve radyolojik bulguları glutarik asidüri tip 1 düşündüren bir hastada idrar ve plazmada artmış glutarik asit saptanması tanı koydurucudur. Ancak idrar glutarik asit atılımı çok düşük miktarlarda olursa lökosit ve fibroblastlarda glutaril-koA dehidrogenaz enzim aktivitesinin ölçülmesi gerekir.¹⁷ Hastamızda tandem-kütle spektrometre ve idrar organik asit incelemesinde artmış glutarik asit düzeyi saptanması tanımızı biyokimyasal olarak kesinleştirmemizde yeterli oldu.

Geriye dönüşü olmayan beyin hasarı oluşmadan önce etkilenen hastaların tanınması ve metabolik kriz olmadan tedavi başlanması için yenidoğan tarama programları önemlidir. Glutaril-koA dehidrogenaz geni olan 19p13.2 bölgesinde

şimdiye kadar yaklaşık 150'den fazla mutasyon tanımlanmış olup R402W mutasyonu Avrupa'da en sık görülenidir.^{4,18}

Akut ensefalopatik kriz hastalığının gidişinde kö-tüleşmeye; distoni, beslenme problemleri, nöbetler ve sekonder komplikasyonların gelişmesi ile erken ölüme neden olur. Tanı konulduktan sonra akut ensefalopatik kriz ve bazal ganglia etkilenimi tedavi ile belirgin oranda azalmaktadır. Tedavi edilmemiş hastalarda, genellikle beyin gelişiminin tamamlandığı süreçte (3-36 ay) ağır nörolojik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Tedavide, diyetle yüksek enerji ve protein kısıtlamasından ziyade lizin ve triptofan kontrolü önemlidir. Ek olarak karnitin, riboflavin ve antioksidanlar kullanılır.¹⁸ Atak geçirmeden tanı konulup tedavi başlanan hastaların daha iyi olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak, glutarik asidüri tip 1'in akut ensefalopatik kriz gelişmeden önce erken dönemde tanısını koymak önemlidir. Bu nedenle travmatik olmayan subdural efüzyon ve makrocefali nedeni ile takip edilen hastaların glutarik asidüri tip 1 yönünden de değerlendirilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Kölker S, Koeller DM, Okun JG, Hoffmann GF. Pathomechanisms of neurodegeneration in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Ann Neurol* 2004;55:7-12.
- Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH. Type I glutaric aciduria, part 1: natural history of 77 patients. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;121C(1):38-52.
- Haliloğlu G, Topçu M. Megalensefali ile giden nörometabolik hastalıklar ve lökodistrofilerdeki yeni gelişmeler. *Katkı Dergisi* 2004;26:955-70.
- Greenberg CR, Reimer D, Singal R, Triggs-Raine B, Chudley AE, Dilling LA, et al. A G-to-T transversion at the +5 position of intron 1 in the glutaryl CoA dehydrogenase gene is associated with the Island Lake variant of glutaric acidemia type I. *Hum Mol Genet* 1995;4:493-5.
- Goodman SI, Markey SP, Moe PG, Miles PS, Teng CC. Glutaric aciduria: a "new" inborn error of aminoacid metabolism. *Biochem med* 1975;12:12-21.
- Elmas Ş, Kaya Ü, Aydın K, Energin MV. Glutarik asidüri tip 1: İki vaka takdimi. *Çocuk Sağ Hast Derg* 2007;50:31-35.
- Martínez Granero MA, García Pérez A, Martínez-Pardo M, Parra E. Macrocephaly the first manifestation of glutaric aciduria type I: the importance of early diagnosis. *Neurologia* 2005;20:255-60.
- Forstner R, Hoffmann GF, Gassner I, Heideman P, De Klerk JB, Lawrenz-Wolf B, et al. Glutaric aciduria type I: ultrasonographic demonstration of early signs. *Pediatr Radiol* 1999;29:138-43.
- Monavari AA, Naughten ER. Prevention of cerebral palsy in glutaric aciduria type 1 by dietary management. *Arch Dis Child* 2000;82:67-70.
- Hoffmann GF, Zschocke J. Glutaric aciduria type I: from clinical, biochemical and molecular diversity to successful therapy. *J Inherit Metab Dis* 1999;22:381-91.
- Mühlhausen C, Ergün S, Strauss KA, Koeller DM, Crnic L, Woontner M, et al. Vascular dysfunction as an additional pathomechanism in glutaric aciduria type I. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:829-34.
- Piatt JH Jr, Frim D. Glutaric aciduria type 1 and nonaccidental head injury. *Pediatrics* 2002;109:554.
- Bishop FS, Liu JK, McCall TD, Brockmeyer DL. Glutaric aciduria type 1 presenting as bilateral subdural hematomas mimicking nonaccidental trauma. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2007;106(3 Suppl):222-6.
- Twomey EL, Naughten ER, Donoghue VB, Ryan S. Neuroimaging findings in glutaric aciduria type 1. *Pediatr Radiol* 2003;33:823-30.
- Baric I, Zschocke J, Christensen E, Duran M, Goodman SI, Leonard JV, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I. *J Inherit Metab Dis* 1998;21:326-40.
- Kyllerman M, Skjeldal OH, Lundberg M, Holme I, Jellum E, von Döbeln U, et al. Dystonia and dyskinesia in glutaric aciduria type I: clinical heterogeneity and therapeutic considerations. *Mov Disord* 1994;9:22-30.
- Baric I, Wagner L, Feyh P, Liesert M, Buckel W, Hoffmann GF. Sensitivity and specificity of free and total glutaric acid and 3-hydroxyglutaric acid measurements by stable-isotope dilution assays for the diagnosis of glutaric aciduria type I. *J Inherit Metab Dis* 1999;22:867-81.
- Kölker S, Garbade SF, Greenberg CR, Leonard JV, Saudubray JM, Ribes A, et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 2006;59:840-7.