

L-2 Hidroksi Glutarik Asidüri: İki Olgu Sunumu

L-2 HYDROXYGLUTARIC ACIDURIA: TWO CASE REPORTS

Dr. Ülkühan KAYA,^a Dr. Eylem ATILGAN GÜZEŞ,^a Dr. Kürşad AYDIN,^{a,b} Dr. Meltem ENERĞİN^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ^bÇocuk Nöroloji BD, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, KONYA

Özet

L-2 hidroksiglutarik asidüri; son zamanlarda tanımlanan, otozomal resesif geçişli nadir görülen bir organik asit metabolizma bozukluğudur. Klinik bulgular hayatın ilk yıllarında görülen mental retardasyon, ataksik yürüyüş ve tremor gibi serebellar belirtiler ile karakterize iken; piramidal bulgular, epileptik nöbetler ve makrosefali daha sonra klinik tabloya ilave olabilir.

Tanı idrar, plazma ve beyin omurilik sıvısında artmış L 2 -OH glutarik asit düzeyinin gösterilmesi ile konulur. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde, simetrik bazal ganglion, subkortikal beyaz cevher ve dentat nükleus tutulumu karakteristiktir.

Bu yazıda, biri 4.5 yaşında dengesiz yürüme ve nöbet geçirme şikayetleri olan ve diğeri 12.5 yaşında öğrenme güçlüğü ve baş sallama şikayetleri ile getirilerek L-2 hidroksiglutarik asidüri tanısı konulan 2 olgu nadir görülmesi ve farklı klinik prezantasyonu vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Metabolik bozukluk; çocuk

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007, 16:126-129

Abstract

L-2 hydroxyglutaric aciduria is a recently described, autosomal-recessively inherited rare metabolic disorder of organic acid metabolism. Although clinical findings of the disease are characterized by mental deterioration, ataxia, tremor, extrapyramidal signs in the first years of life, pyramidal signs, seizures, and macrocephaly may be the additional findings.

The diagnosis depends upon the increased levels of L- 2 hydroxyglutaric acid in urine, plasma and cerebrospinal fluid. Brain magnetic resonance imaging shows peripheral white matter abnormalities in cerebral hemispheres, bilateral symmetrically abnormal signal intensity in the basal ganglia and dentate nuclei.

In this report, we present a 4.5 years-old patient presented with ataxia and epileptic seizure and a 12.5 years-old patient presented with learning disability and head titubation, and subsequently diagnosed as L-2 hydroxyglutaric aciduria because of rare and different clinical presentation.

Key Words: Metabolic disorder; child

İlk kez 1980 yılında Duran ve ark. tarafından psikomotor geriliği olan 5 yaşında bir olguda tanımlanmış olan L-2 hidroksiglutarik asidüri; idrar, plazma ve beyin omurilik sıvısında (BOS) L-2 hidroksiglutarik asit atılımının arttığı, otozomal resesif geçişli bir nörodejeneratif metabolik hastalıktır.¹ Klinik olarak, yaşamın ilk yıllarında başlayan ve yavaş ilerleyen psikomotor gerilik, makrosefali, ataksi ve tremor gibi belirtiler görülür. Hastalığın geç dönemlerinde epileptik nöbetler ve pi-

ramidal bulgular ilave olabilir. Olgular, yenidoğan döneminde bulgu verebileceği gibi geç erişkinlik dönemine kadar asemptomatik kalabilir. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) derin beyaz cevher korunmasına karşılık subkortikal beyaz cevher, bazal ganglion (putamen, kaudat ve globus pallidus) ve dentat nükleus tutulumu tanı koymada oldukça yol göstericidir. Etkilenmiş bireylerin kan, idrar ve BOS'larında gaz kromatografisi ile L2- hidroksiglutarik asidin artmış miktarlarının gösterilmesi ile tanı konulur.² Bu hastalığın son yıllarda dikkat çekmesi ve vaka sayısının artması, tanı yöntemi olan gaz kromatografisinin klinisyenler tarafından daha fazla kullanılmasına bağlanabilir.

Bu yazıda, birisi 4.5 yaşında dengesiz yürüme ve nöbet geçirme şikayetleri ile, diğeri 12.5 yaşın-

Geliş Tarihi/Received: 25.05.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.12.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ülkühan KAYA
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, KONYA
ulkuhanka@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

da okul başarısının düşük olması ve baş sallama şikayeti ile getirilen, L-2 hidroksiglutarik asidüri tanısı konulan 2 olgu, bu hastalığın farklı yaş gruplarında görülebileceğini ve değişik klinik prezentasyonlarının olabileceğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

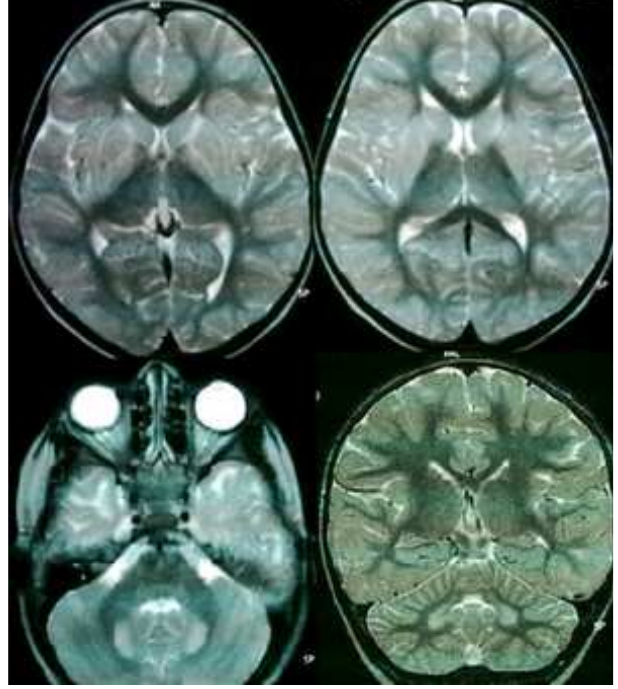
Olgu Sunumları

Olgu 1

Dört buçuk yaşında kız hasta, dengesiz yürüme ve nöbet geçirme şikayetleri ile getirildi. Normal yolla miadında 3800 g doğan ve 1 yaşında konuşmaya başlayıp, 2.5 yaşında yürüyen hastanın sağlıklı 2 kardeşi vardı ve soy geçmişi özellik yoktu. Hastanın yürümeye başladığı dönemden itibaren dengesiz yürüdüğü, 1.5 yaşında febril, 3.5 yaşında afebril nöbet geçirme hikayesi olduğu ve antiepileptik ilaç kullandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde baş çevresi 48 cm (%2-50), boy 95 cm (%3), vücut ağırlığı 15 kg (%25) idi. Nörolojik muayenesinde derin tendon refleksleri canlı, bilateral Babinski refleksi ve klonus pozitifliği, ataksik yürüyüşü ve tremoru vardı. Elektroensefalografik (EEG) incelemesinde jeneralize tipte epileptik bozukluk saptanan olgunun beyin MRG'sinde subkortikal beyaz cevher, bazal ganglion ve dentat nukleus tutulumu görüldü (Resim 1). Beyin MR spektroskopisinde anormal bir bulguya rastlanmadı. Kan ve BOS laktat değerleri normal sınırlarda olan olgunun idrar organik asit analizinde 2 hidroksiglutarik asit atılımında artış (2720 mmol/mol kre; N:5-26) saptandı. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile L-2 hidroksiglutarik asidemi düşünülen hastaya valproik asit ve L-karnitin tedavisi başlanarak kliniğimizde takibe alındı. Yaklaşık 2 yıldır takip edilen hastanın epileptik nöbetleri olmadı, klinik durumunda kötüleşme gözlenmedi.

Olgu 2

On iki buçuk yaşında erkek hasta, öğrenme güçlüğü, okul başarısının düşük olması ve baş sallama şikayetleri ile getirildi. Hastanın okula başladığı dönemden itibaren öğrenme güçlüğü probleminin olduğu, baş sallama şikayetinin son 6 ay içinde geliştiği öğrenildi. Özgeçmişinde özellik olmayan hastanın anne ve babası birinci dereceden

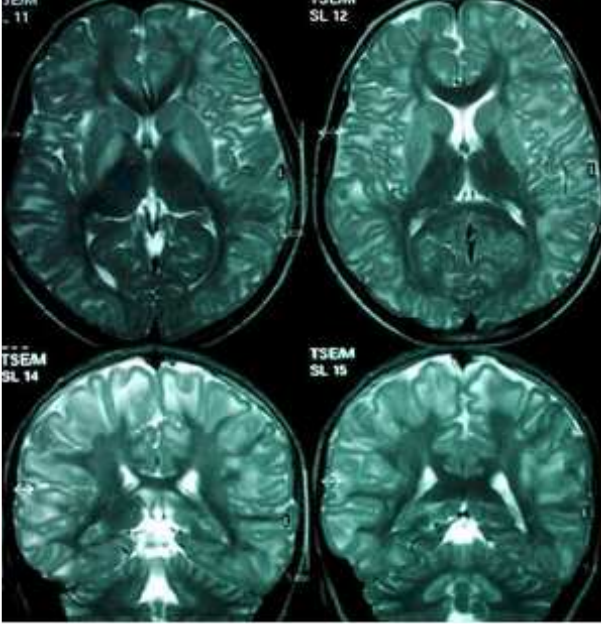


Resim 1. Olgu 1'in T2 aksiyal ve koronal MRG'sinde dentat nukleus, bazal ganglion (putamen, kaudat ve globus pallidus) ve subkortikal beyaz cevherde hiperintens tutulum görülmektedir.

akrabaydı ve sağlıklı bir kardeşi vardı. Fizik muayenesinde baş çevresi 53.5 cm (%50-98), boy 155 cm (%50), vücut ağırlığı 38 kg (%25) idi. Nörolojik muayenesinde, horizontal nistagmus, serebellar testlerde beceriksizlik, hiperaktif derin tendon refleksleri ve bilateral Babinski refleksi pozitifliği tespit edildi. Beyin MRG'de subkortikal beyaz cevher, bazal ganglion (putamen, kaudat ve globus pallidus) ve dentat nukleus tutulumu (Resim 2); idrar organik asit analizinde ise 2 hidroksiglutarik asit atılımında artış (1064 mmol /mol kre; N:5-26) saptandı. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile L-2 hidroksiglutarik asidemi düşünülen hastaya L-karnitin tedavisi başlandı. Yaklaşık 1 yıldır kliniğimizde takip edilen hastanın klinik durumunda kötüleşme gözlenmedi.

Tartışma

L-2 hidroksiglutarik asidüri; yavaş seyirli nörodegeneratif bir metabolizma bozukluğudur. Hayatın ilk yıllarında motor gelişim basamaklarında hafif gecikme, bazen febril bazen afebril nöbetler ve



Resim 2. İlk olguya benzer şekilde Olgu 2'nin de T2 aksiyal ve koronal MRG'sinde dentat nükleus, bazal ganglion (putamen, kaudat ve globus pallidus) ve subkortikal beyaz cevherde belirgin hiperintens tutulum görülmektedir.

makrosefali ile belirti verir. İkinci yılda ataksiye bağlı yürümede bozulma ve mental retardasyon dikkati çekebilir. Daha çok ellerde görülen hafif distoni, piramidal bulgular ve nöbet geçirme ilave klinik bulgulardır.³ İlk olgunun motor gelişim basamakları geri idi, febril ve afebril nöbet hikayesi vardı. Her 2 olgunun da nörolojik muayenesinde piramidal ve ekstrapiramidal bulgular saptandı. Makrosefali hastaların %50 sinde vardır ve bazen ilk semptom olabilir. Bununla birlikte Canavan hastalığı ve tip 1 glutarik asidüri gibi diğer ciddi metabolik hastalıklarda da makrosefali ilk belirti olabilir.³ Bizim olgularımızda makrosefali tespit edilmezken klinik bulgular ve gaz kromatografi sonuçları ile bu hastalıklar dışlanmıştır. Klinik olarak yavaş ilerleyen, kronik seyir göstermesine rağmen literatürde yenidoğan döneminde tanı alan ve erken dönemde kaybedilen bir vaka ile birlikte 47 ve 57 yaşlarında tanı alan 2 kız kardeş sunulmuştur.^{4,5} Bu durum hastalığın klinik özelliklerinin çok geniş spektruma sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bizim olgularımızın biri 4.5 diğeri 12.5 yaşında tanı almasına karşılık; 4.5 yaşında tanı alan olgunun klinik bulguları daha belirgindi.

L-2 hidroksiglutarik asidüride diğer organik asidemilerden farklı olarak akut metabolik dekompanzasyon ataklarının görülmemesi⁶ klinisyenleri yanıltabilir. Hastalarımızın şikayetleri tanı almadan uzun zaman önce başlamış olmasına rağmen akut metabolik atak tablosunun gelişmediği ve bu nedenle herhangi bir tedavi almadıkları hikayelerinden öğrenildi.

Bu hastalığın karakteristik beyin görüntüleme bulguları; subkortikal beyaz cevher, bilateral simetrik bazal ganglion ve dentat nükleus tutulumu ile birlikte serebellar atrofidir.⁷ Her 2 olgunun beyin MRG bulguları literatürde tanımlananlarla benzer özellikteydi. Dört buçuk yaşındaki kız hastamıza yapılan MR spektroskopide ise literatürde tanımlandığı gibi N-asetil aspartat pikinde azalma, miyoinozitol piki ve kolin pikinde artma⁸ tespit edilmedi.

Kesin tanı vücut sıvılarında artmış L-2 hidroksiglutarik asit düzeyinin gösterilmesi ile konulur. Genellikle BOS'da saptanan miktarlar plazmadakinden daha yüksektir. Kan aminoasit kromatografisinde lizin düzeyinde artış da saptanabilir.⁹ Normalde 2- hidroksiglutarik asidin iki izoformu olan L ve D konfigürasyonları idrarda eşit miktarlarda bulunur. L-D konfigürasyonlarının artması ile ilişkili 2 farklı klinik durum tanımlanmıştır. D-2 hidroksiglutarik asidürinin; erken infantil ensefalopati, nöbet, hipotoni, kortikal körlük ve belirgin gelişme geriliği ile giden ağır formu ve psikomotor gerilik, makrosefali ve hipotoni ile seyreden hafif formu vardır. Beyin MRG'de, lateral ventriküllerde genişleme, subependimal kistler ve miyelinizasyonda gecikme görülür.⁷ Bizim olgularımızda, L-D izoform ayırımı yapılamamış olmasına rağmen, klinik ve görüntüleme bulgularının ışığı altında hastalara L-2 hidroksiglutarik asidüri tanısı konulmuştur.

L-2 hidroksiglutarik asidürinin klinik özellikleri ve teşhisi hakkında önemli gelişmeler sağlanmış olmasına rağmen lökoensefalopatiye neden olan metabolik defekt ve patogenetik mekanizmalar halen aydınlatılamamış ve spesifik bir tedavi geliştirilememiştir. Tedavi yaklaşımları; fizik tedavi ve rehabilitasyon, L- karnitin desteği (50-100 mg/kg/gün), epileptik nöbetlerin ilaçlarla kontrolü gibi destek tedavilerinden oluşmaktadır. Ciddi serebellar semptomların, hareket bozuklukları ve

distoninin benserazid hidroklorür ve levodopa kombinasyonuna iyi cevap verdiğini gösteren yayınlar bulunmaktadır.³ Valproik asit ve karnitin tedavisi verilen 4.5 yaşındaki kız olgunun ve sadece karnitin tedavisi verilen 12.5 yaşındaki erkek olgunun klinik gidişinde kötüleşme gözlenmedi.

Sonuç olarak, hastalık, seyirinde akut metabolik bozulmaların olmaması, klinik belirtilerinin hafif ve değişken olması, yavaş ilerleyen seyir göstermesi ve çok geniş bir yaş dağılımına sahip olması ile kolayca gözden kaçabilir. Klinik ve nöroradyolojik bulgularla şüphe edilen olgularda gaz kromatografisi ve kütle spektrometresinin daha yaygın kullanılmaya başlanması ile kolayca tanı konulabilmektedir. Bu yazıda, farklı yaşlarda ve farklı klinik bulgular ile başvuran olgular nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Sztriha L, Gururaj A, Vreken P, Nork M, Lestringant GG. L-2 hydroxyglutaric aciduria in two siblings. *Pediatr Neurol* 2002;27:141-4.
2. Barbot C, Fineza I, Diogo L, et al. L-2 Hydroxyglutaric aciduria: clinical, biochemical and magnetic resonance imaging in six Portuguese pediatric patients. *Brain Dev* 1997;19:268-73.
3. Topçu M, Aydın Ö, Yalçınkaya C, et al. L-2 Hydroxyglutaric aciduria: a report of 29 patients. *Turk J Pediatr* 2005;47:1-7.
4. Chen E, Nyhan WL, Jacobs C, et al. L-2 Hydroxyglutaric aciduria: neuropathological correlations and first report of severe neurodegenerative disease and neonatal death. *J Inherit Metab Dis* 1996;19:335-43.
5. Fujitake J, Ishikawa Y, Fujii H, et al. L-2 Hydroxyglutaric aciduria: two Japanese adult cases in one family. *J Neurol* 1996;246:378-82.
6. Barth PG, Wanders RJ, Scholte HR, et al. L-2 Hydroxyglutaric aciduria and lactic acidosis. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21:251-4.
7. Moroni I, D' Inceri L, Farina L, et al. Clinical, biochemical and neuroradiological findings in L-2 hydroxyglutaric aciduria. *Neurol Sci* 2000;21:103-8.
8. Aydın K, Ozmen M, Tatlı B, Sencer S. Single-Voxel MR spectroscopy and diffusion-weighted MRI in two patients with L-2 hydroxyglutaric aciduria. *Pediatr Radiol* 2003;33:872-6.
9. Hoffman GF, Meier-Augenstein W, Stockler S, et al. Physiology and pathophysiology of organic acids in cerebrospinal fluid. *J Inherit Metab Dis* 1993;16:648-69.