

# Glutarik Asidüri Tip I: Makrosefali Ayırıcı Tanısında Düşünülmesi Gereken Bir Hastalık

Uğur Işık, Şebnem Kuter

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## ÖZET

Glutarik asidüri tip 1, otozomal resesif geçiş gösteren ender bir nörometabolik hastalıktır. Lizin, hidroksilizin ve triptofan metabolizmasındaki glutaril-koenzim A dehidrogenaz enzim aktivitesinin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu aminoasitlerin ve kısmen yıkılan ara ürünlerinin (glutarik asit, glutaril-koenzim A, 3-hidroksiglutarik asit, glutakonik asit) artışı, beyinde özellikle hareket kontrolü ile görevli bazal ganglionlarda birikerek hasara yol açar (1). Ensefalopatik kriz öncesinde karakteristik veya patognomonik belirti ve semptomların olmaması erken klinik tanıyı zorlaştırır (2). Bu olgu sunumunda amaç makrosefali seyreden hastalara ailesel makrosefali tanısı koymadan önce metabolik hastalıkların dışlanması önemini vurgulamaktır.

**Anahtar sözcükler:** glutarik asidüri tip 1, makrosefali, nörometabolik hastalıklar

## GLUTARIC ACIDURIA TYPE 1: A DISEASE THAT SHOULD BE CONSIDERED IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MACROCEPHALY

### ABSTRACT

Glutaric aciduria type 1 is a rare autosomal recessive neurometabolic disorder of lysine, hydroxylysine, and tryptophan metabolism caused by deficiency of glutaryl-CoA dehydrogenase. Excessive levels of these aminoacids and their intermediate breakdown products (glutaric acid, glutaryl-CoA, 3-hydroxyglutaric acid, glutaconic acid) can accumulate and cause damage to the brain, particularly the basal ganglia, which are regions that help to control movements (1). Early clinical diagnosis is hampered by the lack of characteristic or even pathognomonic signs and symptoms before an encephalopathic crisis (2). In this case report, the aim is to emphasize the importance of excluding metabolic diseases in children presenting with macrocephaly

**Key words:** glutaric aciduria type 1, macrocephaly, neurometabolic disorders

**G**lutarik asidüri tip 1; lizin, hidroksilizin ve triptofan aminoasitlerinin metabolizmasında yer alan glutaril-koenzim A dehidrogenaz enzim eksikliğine bağlı gelişen, otozomal resesif geçişli, ender görülen bir hastalıktır. 1/100.000 canlı doğumda bir görülür (3). Amerika'da yaşayan Amiş topluluğu (4) ve Kanada'da yaşayan Ojibway topluluğunda (5) 1/300'lere varan sıklıklarda görülür. Genellikle hayatın ilk 3 yılında, öncesinde sağlıklı olan bir çocukta ateşli bir enfeksiyonun tetiklediği akut bilinç bozukluğu ile seyreden bir ensefalopatik kriz ve sonrasında kazanılmış motor becerilerin kaybı ile kendini gösterir. Ensefalopatik kriz öncesinde non-spesifik

bir bulgu olan izole makrosefali dışında bir bulgu yoktur. Nadiren yavaş ilerleyen motor fonksiyon bozukluğu veya izole makrosefali şeklinde de klinik gidiş gösterebilir. Makrosefali süt çocukluğu dönemindeki hastaların %75'inde görülebilir (6). Spastik tipte serebral palsi, koreatetoz, distoni ve mental gerileme hastalığa eşlik edebilir. Nöbet bozukluklarına ender olarak rastlanır. Ensefalopatik kriz sırasında çekilen elektroensefalografide (EEG) özgül olmayan yavaşlama şeklinde değişiklikler görülebilmektedir (7). Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) belirgin frontotemporal atrofi ve bazal ganglion tutulumu izlenirken talamus genellikle korunur (8). Frontotemporal atrofi silvian fissürlerin genişlemesine bağlı ortaya çıkar ve glutarik asidüri tip 1'de en karakteristik beyin görüntüleme

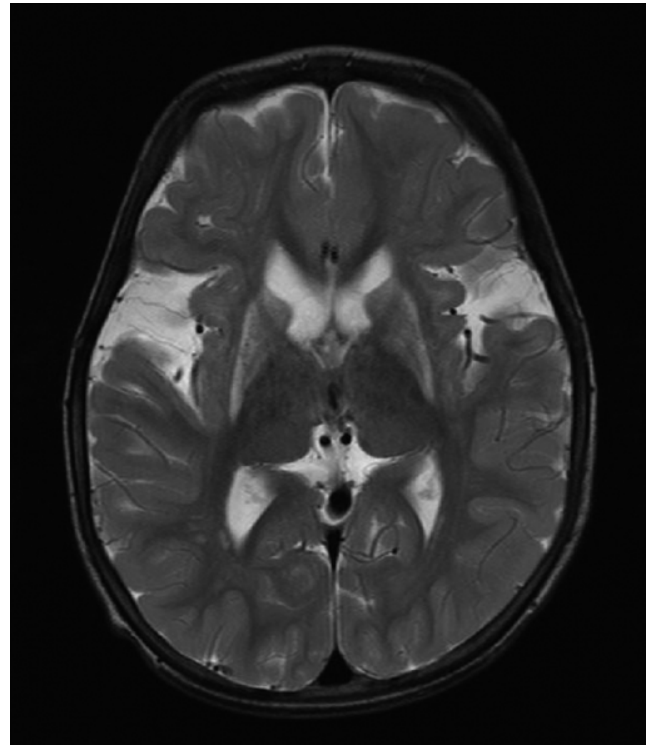
bulgusudur (9). Patogenezinde karnitin azalması, eksitotoksik mekanizma, akut ensefalopatik kriz esnasında gelişen hipertermi ile ortaya çıkan artmış enerji ihtiyacı ve sitokin salınımıyla giden enfeksiyonlar rol oynamaktadır (10). Klinik ve radyolojik bulguları glutarik asidüri tip 1 düşündürülen bir hastada idrar ve plazmada artmış glutarik asit saptanması, bozulmuş yağ asidi oksidasyon ürünlerinin yokluğu tanı koydurucudur (7). Diğer organik asidemiler için tipik olan metabolik ketoasidoz, hipoglisemi, hiperamonyemi ve serum transaminazlarında artış glutarik asidüri tip 1'de görülmez (11). İdrar glutarik asit atılımı çok düşük miktarlarda veya aralıklı olan hastaların tanısında lökosit ve fibroblastlarda glutaril-koenzim-A- dehidrogenaz enzim aktivitesinin ölçümü gerekir (12). Tanı kesinleştikten sonra yaşa göre ayarlanmış lizin ve triptofandan kısıtlı diyet düzenlenmesine ek olarak, karnitin (50-100 mg/kg/gün) takviyesi önerilmektedir. Riboflavin desteğinin ise sadece riboflavine yanıtın olduğu durumlarda verilmesi gerekmektedir (13).

### Olgu Sunumu

3 yaş 8 aylık erkek hasta, nöromotor gelişim geriliği nedeniyle kliniğimize başvurdu. Öyküsünden zamanında, normal spontan doğum ile 3520 gram olarak doğduğu, postnatal adaptasyon sorunu yaşamadığı, birinci ayında geçirdiği idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılarak edilerek antibiyoterapi aldığı öğrenildi. Nörolojik gelişimi yaşına uygun olarak seyretmiş, 7 aylıkken desteksiz oturmuş, 16 aylıkken yürümüş olan hastanın 18 aylıkken geçirdiği ateşli bir gastroenterit sonrası nörolojik olarak kötüleşip yürüyememeye başladığı öğrenildi. Soy geçmişinde ise anne-babası arasında birinci dereceden akraba evliliği mevcut olup, ağabeyinde işitme kaybı olması dışında özellik yoktu.

Hastanın yapılan fizik muayenesinde baş kontrolünün zayıf olduğu ve hastanın desteksiz oturamadığı görüldü. Baş çevresi 53 cm olarak ölçüldü ve 98. persentilin üzerinde olması nedeniyle makrosefali olarak değerlendirildi. Hastanın tonusu belirgin olarak artmıştı, derin tendon refleksleri simetrik ve canlı olarak alındı, patolojik refleks saptanmadı. Diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Hastanın öncelikle tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitlerinin görülmesi planlandı. Sonuçlarda hafif MCV düşüklüğü (73 fl) dışında özellik saptanmadı. İkinci basamak olarak öyküsünde akraba evliliği ve sonradan gelişen nöromotor kayıp olması nedeniyle metabolik hastalık taramak için amonyak-laktat değerleri, EEG, kranial görüntüleme ve metabolik taramaları istendi. Amonyak ve laktat düzeyleri normal sınırlar

içerisindeydi. EEG'de epileptiform aktiviteye rastlanmadı. Kontrastsız kranial MR incelemesinde perisilvianda dominant subaraknoid mesafe genişlemesi, belirin ventrikülo-megali, bilateral simetrik kaudat baş kesiminde putamende atrofi ile birlikte T2 intensite artışları, diffüzyon uzaması ile karakterize bulgular görüldü (Şekil 1) . Bu bulgularla metabolik beyin hastalıkları özellikle başta glutarik asidüri tip 1 olmak üzere organik asidemiler düşünöldü. İdrar glutarik asit ve 3-hidroksi glutarik asit düzeylerinde artma olması ve Tandem MS yöntemi ile bakılan metabolik taramalarda C5DC karnitin düzeyinin yüksek olması nedeniyle glutarik asidüri tip 1 tanısı konan hasta çocuk metabolizma hastalıklarına yönlendirildi.



**Şekil 1.** T2 ağırlıklı aksiyel kesitte, bilateral kaudat nükleus ve putamende belirgin atrofi ve intansite artışı ve perisilvian bölgede ekstraserebral subaraknoid mesafe genişlemesi

### Tartışma

Makrosefali, baş çevresi ölçümünün yaşa göre iki standart sapmadan (> 98 persentil) daha büyük olmasıdır (14). Her 50 çocuktan biri bu tanılamaya uyduğu için, makrosefali yaygın bir durum olarak kabul edilir (15). Çocuk hekimleri tarafından rutin fizik muayene sırasında oksipitofrontal baş çevresinin ölçümü ile tanı konabilen, birçok nedenle ortaya çıkabilen bir durumdur. En sık görülen nedenler megalensefali, beyin dokusunun genişlemesi, hidrosefali veya artmış beyin-omurilik sıvısıdır (15). Megalensefali

sıklıkla Canavan hastalığı, Alexander hastalığı gibi metabolik hastalıklara veya gigantizm, akondroplazi, osteogenezis imperfekta, nörofibromatozis gibi sendromlara eşlik eder (16). Bu hastaların hepsinde beyin dokusunda genişleme mevcuttur. Ancak hidrosefalide artmış beyin omurilik sıvısı ventrikülleri genişleterek makrosefaliye yol açar (17). Bazen makrosefali selim karakterdedir, bu çocuklarda karşılaşılan tek anomali baş çevresi büyüklüğüdür. Ailenin diğer üyelerinde de baş çevresi büyüklüğü gözlenir (18). Nörolojik gelişim basamakları normal seyreden makrosefali bebeklerde ileri tetkik gerekmez, baş çevresi ölçümleri ile izlem yeterlidir. Ancak baş çevresinin hızlı büyümesi, eşlik eden nöromotor gelişim geriliği, kognitif fonksiyonlarda bozulma ileri tetkik endikasyonlarıdır (19). Hidrosefalilerin ve intrakranial yer kaplayıcı lezyonların

ayırıcı tanısı için kranial MRI görüntülemesi, Canavan hastalığı (20), Alexander hastalığı (21), glutarik asidüriler gibi metabolik kökenli hastalıkların ayırıcı tanısı için Tandem-kütle spektrometre ile tarama ve idrarda organik asit incelemeleri, nörofibromatozis, akondroplazi gibi genetik hastalıklar için ise kromozom analizleri ve gen mutasyonları bakılması gerekir. Kesin tanı konduktan sonra uygun tedavi ile progresif nörolojik hasar engellenmeye çalışılır.

Glutarik asidüri tip 1'de ensefalopatik kriz öncesinde makrosefali dışında muayene bulgusu olmaması, makrosefaliyi çok önemli bir bulgu haline getirir. Biz bu vakamızda makrosefalinin tedavi edilebilir veya sekel oranını azaltabilecek destek tedavileri olan birçok hastalığın ilk bulgusu olabileceğine dikkat çekmek istedik.

#### Kaynaklar

1. Chow SL, Rohan C, Morris AA. Rhabdomyolysis in glutaric aciduria type 1. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26:711-2.
2. Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, Burlina AP, Dixon M, Duran M, Cazorla AG, Goodman SI, Koeller DM, Kyllerman M, Mühlhausen C, Müller E, Okun J.G, Wilcken B, Hoffmann, GF, Burgard P. Diagnosis and management of glutaric aciduria type 1 – revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 677-94.
3. Lindner m, Kölker S, Schulze A, Christensen E, Greenberg CR, Hoffmann GF. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27:851-9.
4. Morton DH, Bennett MJ, Seargeant LE, Nichter CA, Kelley RI. Glutaric aciduria type 1: A common episodic encephalopathy and spastic paralysis in the Amish of Lancaster County, Pennsylvania. *AM J Med Genet* 1996; 59:1006-11.
5. Greenberg GR, Reimer D, Singal R, Triggs-Raine B, Chudley AE, Dilling LA, Philipps S, Haworth JC, Seargeant LE, Goodman SI. 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 1. *Hum Mol Genet* 1995; 4:493-5.
6. Bjugstad KB, Goodman SI, Freed CR. *J Pediatr* 2000;137: 681-6.
7. Superti-Furga A, Hoffmann GF. Glutaric aciduria type 1 (glutaryl-CoA-dehydrogenase deficiency): advances and unanswered questions. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 821-8.
8. Amir N, Elpeleg ON, Shalev RS, Christensen E. Glutaric aciduria type 1: enzymatic and neuroradiologic investigations in two kindreds. *J Pediatr* 1989; 114: 983-9.
9. Twomey, Eileen EL, Naughten, ER, Donoghue VB, Ryan S. Neuroimaging findings in glutaric aciduria type 1. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 823-30.
10. Kölker S, Ahlemeyer B, Krieglstein 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.
11. Renner C, Razeghi S, Uberall MA, et al. Clinically asymptomatic glutaric aciduria type 1 in a 4 5/12 year old girl with bilateral temporal arachnoid cysts. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20: 840-1.
12. 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.
13. Kölker S, Christensen E, Leonard JV, et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency glutaric aciduria type 1. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 5-22.
14. Jones KL, Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 6th edition. WB Saunders Company, Philadelphia 2006: 871-2.
15. Sandler AD, Knudsen MW, Brown TT et al. Neurodevelopmental dysfunction among nonreferred children with idiopathic megalencephaly. *J Pediatr* 1997; 131:320-4.
16. Almgren M, Schalling M, Lavebratt C. Idiopathic megalencephaly-possible cause and treatment opportunities: From patient to lab. *European Journal of Paediatric Neurology*; 2008; 12: 438-45.
17. Liptak GS. Hydrocephalus. *Pediatric Clinical Advisor - Instant diagnosis and treatment*. 2nd edition, United States: Mosby Publications, 2007;281-2.
18. Alvarez LA, Maytal J, Shinnar S. Idiopathic external hydrocephalus: Natural history and relationship to benign familial macrocephaly. *Pediatrics* 1986; 77: 901-7.
19. McCaffery P, Deutsch CK. Macrocephaly and the control of brain growth in autistic disorders. *Progress in Neurobiology* 2005; 77: 38-56.
20. Sener RN: Canavan disease: Diffusion magnetic resonance imaging findings. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27: 30-3.
21. Hess DC, Fischer AQ, Yaghai F, et al: Comparative neuroimaging with pathological correlates in Alexander's disease. *J Child Neurol* 1990; 5: 248-52.