

L2 Hidroksiglutarik Asidürlü Bir Çocuk Olgusu

Uğur Işık, Emel Çelebi Çongar

¹Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

L2 Hidroksiglutarik asidüri nadir rastlanan, otozomal resesif geçişli, metabolik bir hastalıktır. Hastalık zihinsel engellilik, ataksi, ekstrapiramidal bulgular ve nöbetler ile gider. Tanısı kranial MRG ve idrar organik asit incelemesi ile konur. On bir yaşında nöbet geçirme, yürüyememe, okul başarısında düşüklük ile başvuran ve bu tanıyı alan bir olguyu sunmaktayız.

Anahtar sözcükler: L2 hidroksiglutarik asidüri, çocuk, beyin tümörü, ataksi, lökoadistrofi, metabolik hastalık

A PEDIATRIC CASE OF L2 HYDROXYGLUTARIC ACIDURIA

ABSTRACT

L2 Hydroxyglutaric aciduria a rare, autosomal recessive inherited metabolic disorder. The disease is characterized by intellectual disability, ataxia, extrapyramidal signs and seizures. Diagnosis is made by cranial MRI and urine organic acid analysis. We present a boy who had inability to walk, poor school performance and seizures and received diagnosis of L2 hydroxyglutaric aciduria.

Key words: L2 hydroxyglutaric aciduria, child, brain tumor, ataxia, leukodystrophy, metabolic disorder

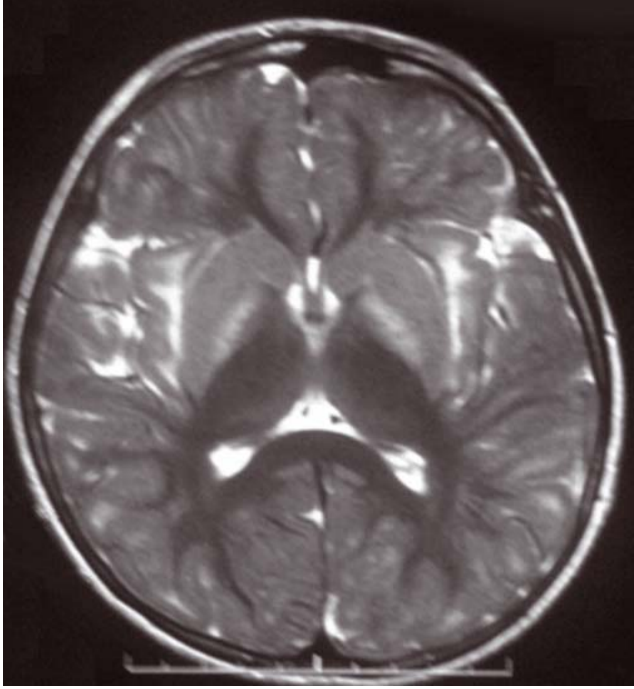
L2 hidroksiglutarik asidüri nadir rastlanan otozomal resesif kalıtmımlı nörometabolik bir hastalıktır. İlk olarak 1980 yılında Duran ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (1). Hastalığın karakteristik özellikleri 1992 de Barth ve ark tarafından yayınlanmıştır (2). Hastalık başlıca merkezi sinir sistemini etkiler, zihinsel engellilik, psikomotor gerilik, ataksi, piramidal ve ekstrapiramidal bulgular ve epilepsi ile kendini gösterir. Genelde çocukluk döneminde tanı koysa da erişkin yaşta tanı alan olgular da literatürde mevcuttur (3). Tanısı idrarda ve BOS'ta 2 hidroksiglutarik asit düzeyinin yüksek bulunması ile konur.

Olgusu

Azeri asıllı 11 yas 10 aylık erkek hasta ellerde titreme, okul başarısında düşüklük ve yazı yazamama şikayetleriyle

çocuk nörolojisi polikliniğimize başvurdu. Hikayesinde sorunsuz bir gebelik süreci sonrası, zamanında 3000 gram ağırlığında doğduğu öğrenildi. Soygeçmişinde babasının sağlıklı, annesinde epilepsi hikâyesi olduğu, 6 aylık kız kardeşinin sağlıklı olduğu ifade edildi. Anne ve baba arasında akrabalık olmadığı ancak aynı köyden oldukları belirtildi. Hastamızın doğum sonrası adaptasyon süresinde sorun yaşanmadığı öğrenildi. 6-7 aylıkken bilinç kaybıyla giden afebril konvülsiyon hikâyesi vardı. Daha sonra 2,5 yaşında febril konvülsiyon ve 5 yaşına kadar yaklaşık 10 kez afebril konvülsiyon geçirdiği öğrenildi. Nöromotor gelişim sürecinde 7-8 aylıkken oturduğu, 14 aylıkken yürüdüğü, konuşmaya 2 yaşında başladığı öğrenildi.

Nörolojik muayenesinde algıda güçlük olduğu, sorulara yavaş yanıt verdiği, kranial sinirlerinin intakt olduğu, motor muayenede güç kaybının olmadığı, DTR'nin normoaktif ve simetrik olduğu, serebellar sistemde belirgin



Figüre 1. T2 ağırlıklı MRG'de bilateral globus pallidus ve subkortikal U fiberleri tutan periferik beyaz cevher etkilenimi.

intansiyonel tremoru, ataksik yürüyüşü ve dizartrik konuşmasının olduğu saptandı. Hasta tandem yürüyüşü sırasında ciddi zorluk yaşadı.

Nöbetlerinden dolayı yapılan EEG'de bilateral frontal baskın, jeneralize diken dalga deşarjları görüldü. Tandem mass (metabolik tarama) tetkiki, amonyak ve laktat düzeyleri normal bulundu, ancak idrar organik asit incelemesinde idrarda 2 hidroksiglutarik asit çok yüksek (1179 mg/g Crea, N <10) ve 3 hidroksi glutarik asit düzeyi hafif yüksek (40 mg/g Crea, N <5) bulundu. Kranial MRG'de T2 ağırlıklı serilerde beyaz cevherde sinyal artışı, dentat nükleus ve bazal ganglia lezyonları görüldü. Hasta bu bulgularla çocuk beslenme ve metabolizma uzmanına yönlendirildi, tanısı doğrulanarak hayvansal proteinlerden kısıtlı diyet önerildi. Bu hastalıktaki artmış beyin tümörü riski nedeniyle yılda bir Kranial MRG'sinin tekrarı önerildi. Hastanın kız kardeşinin metabolik taramadan geçmesi önerildi. Nöbetleri ve EEG bozukluğu olması nedeniyle hastaya levetirasetam başlandı. Hasta 3 ay sonra kontrol geldiğinde nöbetleri azalmıştı, okul başarısı eskiye göre artmış bulundu.

Tartışma

L2 Hidroksiglutarik asidüri otozomal resesif geçişli nadir görülen bir hastalıktır. Bu olgu sunumu, hastalığın nadir

olması ve yenidoğan taramalarında saptanamaması nedeniyle, çocuk doktorlarına yol gösterici olması amacı ile yazılmıştır. Hastalık vücut sıvılarında L-2 Hidroksiglutarik asitin birikmesiyle karakterizedir (4). Altta yatan neden L2 Hidroksiglutarik asit dehidrogenaz enzimi kodlayan gendeki mutasyondur, bu enzimi kodlayan gen 14p22 kromozomunda lokalizedir (5). Diğer organik asidüri-lerden en önemli farklarından biri metabolik dekom-pansasyon ataklarından bağımsız, sinsice gelişmesidir (4). Ülkemizde yaygın olarak görülen akraba evlilikleri bu hastalık için önemli risk faktörüdür ve bu hastalık doğumsal metabolik hastalık tarama programı içinde değildir. Hastalığın kesin tanısı idrarla 2 hidroksiglutarik asit atılımının fazla olduğunun gösterilmesiyle konulur. 2 hidroksiglutarik asidin D izomerinin atıldığı varyanta D-2 Hidroksiglutarikasidüri denir ve bu L varyantından daha nadir görülür (4).

Hastalık klinik olarak yavaş ilerleyen ensefalopati, piramidal ve serebellar belirtiler entelektüel kapasitede azalma ile karakterizedir. Hastalar genellikle geç çocukluk döneminde tanı alır. Erişkin yaşta tanı alan daha hafif olgular da vardır. Hastalar genelde erişkin döneme kadar yaşarlar. Literatürde yenidoğan ve infantil dönemde ölümle sonuçlanan ağır olgular da vardır (4).

Bu hastaların Kranial MR görüntüleri çok spesifiktir. Yaygın lökoensefalopati, T2 ağırlıklı kesitlerde beyaz maddede hiperintensite, bilateral serebellar, dentat nükleus, bazal ganglion anomalileri görülür. Bu görüntü diğer organik asidemilerden ayırt edicidir. Kranial MR görüntülemeye bakarak ayırıcı tanıya alınması gereken hastalıklar Canavan hastalığı, Kearns-Sayre sendromu, merosin-negatif konjenital musküler distrofi ve diğer organik asidürilerdir (6).

Hastaların post mortem patolojilerinde beyinde kistik kaviteasyonlarla giden spongioform subkortikal beyaz cevher lezyonları, serebral ve serebellar beyaz cevherde difüz astrositozis gliosis ve dentat nükleusta nöronal kayıp görülmüştür. Kranial sinirler etkilenmemiştir (4,6).

L2 Hidroksiglutarik asidüri hastalığında beyin tümörü sıklığı artmıştır. 2012 yılında yayınlanan bir çalışma kesin olmamakla beraber bu hastalıkta tümör sıklığını <%5 olarak belirtmiştir (7). Daha önceden literatürde yayınlanan 14 olgu içinde özellikle belli bir tümör tipine yatkınlık yoktur; astrositom, glioblastom, ependimom, PNET, medulloblastom gibi çeşitli tümörler görülmüştür. Literatürdeki toplam 14 beyin tümürlü L2 hidroksiglutarik asidüri

olgusundan 9'u IDH 1 (izositrat dehidrogenaz) mutasyonu içeren olgulardır. IDH mutasyonu ile izositrat dehidrogenaz enzimi aşırı fazla çalışır ve beyinde fizyolojik dozdan çok daha fazla 2 hidroksiglutarat birikir. Normal şartlarda artmış 2 hidroksiglutaratı temizleyen L2 hidroksiglutarat dehidrogenaz enzimi bu hastalarında fonksiyon görmez ve 2 hidroksiglutaratı daha zararsız bir madde olan alfa ketoglutarata çeviremez. Biriken 2 hidroksiglutarat myelotoksik ve karsinojeniktir (7).

Tümör oluşumu açısından hastaları yıllık Kranial MRG ile izlemek gerekir. Hastanın semptomlarında ani bozulma ve ağırlaşma tümör belirteci olabilir ve daha yakın takip gerekir (8,9).

Sonuç: L2 hidroksiglutarik asidüri nadir görülen, ataksi, mental retardasyon, epilepsi ile giden bir nörometabolik hastalıktır. Bu bulgularla başvuran hastalarda MRG ve idrar organik asitleri tanı koydurucudur. Hastalar beyin tümörü riski açısından belli aralıklarla takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Duran M, Kamerling JP, Bakker HD, van Gennip AH, Wadman SK. L-2-Hydroxyglutaric aciduria: an inborn error of metabolism? *J Inherit Metab Dis.* 1980; 3(4):109 – 112.
2. Barth PG, Hoffmann GF, Jaeken J, Lehnert W, Hanefeld F, van Gennip AH et al. L-2-hydroxyglutaric acidemia: A novel inherited neurometabolic disease. *Ann of Neurol.* 1992 ; 32: 66- 67.
3. Fujitake J, Ishikawa Y, Fujii H, Nishimura K, Hayakawa K, Inoue F et al. L-2-hydroxyglutaric aciduria: two Japanese adult cases in one family. *J of Neurol.* 1999; 246(5): 378 – 382.
4. Jequier Gygax M, Roulet-Perez E, Meagher-Villemure K, Jakobs C, Salomons GS, Boulat O et al. Sudden unexpected death in an infant with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Eur J Pediatr* 2009;168 (8):957-962.
5. Zafeiriou DI, Ververi A, Salomons GS, Vargiami E, Haas D, Papadopoulou V et al. L-2 Hydroxyglutaric aciduria presenting with severe autistic features. *Brain Dev* 2008;30(4): 305–307.
6. Seijo-Martínez M, Navarro C, Castro del Río M, Vila O, Puig M, Ribes A et al. L-2-hydroxyglutaric aciduria: clinical, neuroimaging, and neuropathological findings. *Arch Neurol.* 2005;62(4):666-70.
7. Patay Z, Mills JC, Löbel U, Lambert A, Sablauer A, Ellison DW. Cerebral neoplasms in L-2 Hydroxyglutaric Aciduria: 3 New Cases and Meta-Analysis of Literature Data. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 10.3174/ajnr.A2869.
8. Moroni I, Bugiani M, D'Incerti L, Maccagnano C, Rimoldi M, Bissola L et al. L-2-hydroxyglutaric aciduria and brain malignant tumors : A predisposing condition? *Neurology* 2004;62:1882-1884.
9. Aghili M, Zahedi F, Rafiee E. Hydroxyglutaric aciduria and malignant brain tumor: a case report and literature review. *J Neurooncol* 2009;91(2):233-6.