



L-2-Hidroksi Glutarik Asidüri: Üç Olgu Sunumu

L-2-Hydroxiglutaric Aciduria: Three Case Reports

Faruk İncecik¹, Neslihan Önenli Mungan², Özlem M. Hergüner¹, Deniz Kör², Berna Şeker², Şakir Altunbaşak¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, ²Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, ADANA

Cukurova Medical Journal 2014;39(4):868-871.

ÖZET

L-2-hidroksiglutarik asidüri nadir rastlanan, otozomal resesif geçişli, metabolik bir hastalıktır. Hastalık zihinsel engellilik, ataksi, ekstrapiramidal bulgular ve nöbetler ile gider. Tanısı kranial manyetik rezonans görüntüleme ve idrar organik asit incelemesi ile konur. Bu makalede L-2-hidroksiglutarik asidürlü üç hasta sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: L-2-hidroksiglutarik asidüri, klinik bulgular, tedavi.

ABSTRACT

L-2-hydroxiglutaric aciduria is a rare, autosomal recessive inherited metabolic disorder. The disease is characterized by intellectual disability, ataxia, extrapyramidal signs and seizures. Diagnosis is made by cranial magnetic resonance imaging and urine organic acid analysis. In this report, we presented three patients with L-2-hydroxiglutaric aciduria.

Key Words: L-2-hydroxiglutaric aciduria, clinical findings, treatment.

GİRİŞ

L-2-hidroksiglutarik asidüri (L-2 HGA) ilk kez Duran ve arkadaşları tarafından tanımlanan nadir görülen, otozomal resesif olarak kalıtılan, merkezi sinir sistemini etkileyen, yavaş seyirli nörodejeneratif bir hastalıktır¹. Hastalık psikomotor gerilik, epilepsi, makrosefali, davranış bozukluğu, ataksik yürüyüş, piramidal ve ekstrapiramidal bulgularla karakterizedir. Olgular, yenidoğan döneminde bulgu verebileceği gibi geç erişkinlik dönemine kadar asemptomatik kalabilir².

Nörogörüntüleme bazal gangliyonlar (putamen, kaudat nükleus ve globus pallidus), subkortikal beyaz cevher ve serebellum tutulumu görülür. Görüntüleme bulguları hastalığın tanısı açısından özgündür. Tanı klinik, radyolojik görüntüleme ve serum, idrar veya beyin omurilik sıvısında (BOS) artmış 2 HGA düzeyinin saptanması ile konulur³.

Bu yazıda, L-2 HGA tanısı konulan üç olgu, hastalığın çok nadir görülmesi ve farklı klinik bulgular ile başvurmaktan dolayı sunulmuştur.

OLGULARIN SUNUMU

OLGU 1

6 yaş kız hasta gelişme geriliği ve nöbet yakınmasıyla polikliniğimize getirildi. Özgeçmişinden yaşamın ilk yılından itibaren mental-motor gelişiminin yaşitlarına göre geri olduğu, 1 yaşındayken oturduğu, 3 yaşındayken yürüdüğü ve konuşmaya başladığı, 2 yaşında afebril nöbet geçirdiği ve antiepileptik ilaç kullandığı öğrenildi. Soy geçmişinde anne ve baba arasında 3. dereceden akrabalık mevcuttu. Nörolojik muayenesinde kranial sinirlerinin intakt olduğu, motor muayenede güç kaybının olmadığı, DTR'nin normoaktif ve simetrik

olduğu, patolojik reflekslerin olmadığı saptandı. Nöbetlerinden dolayı yapılan EEG'de bilateral jeneralize diken dalga deşarjları görüldü. Tandemmass (metabolik tarama) tetkiki, amonyak ve laktat düzeylerinormal idi, ancak idrar organik asit incelemesindeidrarda 2 HGA çok yüksek bulundu. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) T2A ve FLAİR ağırlıklı serilerde subkortikal beyaz cevherde, dentat nükleusve bazal gangliada sinyal artışı saptandı. Nöbetleri ve EEG bozukluğu olması nedeniyle hastanın tedavisi levetirasetam olarak düzenlendi ve hastanın nöbetleri kontrol altına alındı.

Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile L-2 HGA tanısı konulan hastaya L-karnitin 100 mg/kg/gün ve riboflavin 100 mg/gün tedavisi başlandı. Polikliniğimizde takipte olan hastanın bulgularında bir bozulma gözlenmedi.

OLGU 2

13 yaş erkek hasta okulbaşarisında düşüklük ve nöbet yakınmasıyla polikliniğimize başvurdu. Öyküsünden sorunsuzbir gebelik süreci sonrası, zamanında 3000 gramağırlığında doğduğu öğrenildi. Anne ve baba arasında akrabalık olduğu belirtildi. Nöromotor gelişim sürecinde 7-8 aylıkken oturduğu, 14 aylıkken yürüdüğü, konuşmaya 2 yaşında başladığı, 1 yaşında febril nöbet, 2 yaşında afebril nöbetlerinin başladığı ve anti epileptik ilaç kullanmasına rağmen nöbetlerinin devam ettiği saptandı. Nörolojik muayenesinde algıda güçlük olduğu, sorularayavaş yanıt verdiği, kranial sinirlerinin intakt olduğu, motor muayenede güç kaybının olmadığı, DTR'nin normoaktifve simetrik olduğu, patolojik reflekslerin olmadığı saptandı. EEG'de bilateral jeneralize diken dalga deşarjları görüldü. Tandemmass (metabolik tarama) tetkiki, amonyak ve laktat düzeylerinormal bulundu. İdrar organik asit incelemesindeidrarda 2 HGA çok yüksek saptandı. Beyin MRG'de T2A ve FLAİR ağırlıklı serilerde subkortikal beyaz cevher, bazal ganglia ve dentat nükleus tutulumu görüldü.

Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile L-2 HGA tanısı konulan hastaya L-karnitin 100 mg/kg/gün, riboflavin 100 mg/gün ve nöbetleri için de levetirasetam tedavileri başlandı, takiplerinde hastanın kliniğinde bir bozulma gözlenmedi ve hastanın nöbetleri kontrol altına alındı.

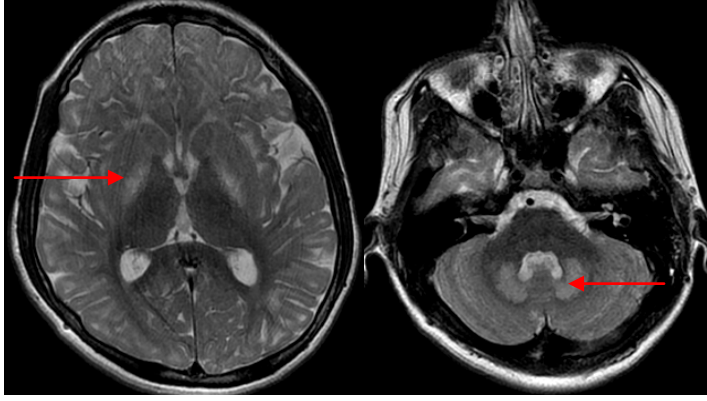
OLGU 3

15 yaşkız hasta öğrenme güçlüğü, ellerde titreme ve dengesiz yürüme yakınmasıyla polikliniğimize getirildi. Öyküsünden sorunsuzbir gebelik sonrası, zamanında 2500 gram doğduğu, anne ve baba arasında akrabalık olduğu öğrenildi. 1 yaşında iken 2 kez febril nöbetlerinin olduğu, takiben nöbetlerinin tekrarlamadığı, 2 yaş civarında yürüdüğü ve yürümeye başladığından itibaren dengesiz yürüdüğü, sık sık düştüğü, 10 yaşındayken ellerde titreme ve gözlerinde büyüme yakınmasının başladığı bildirildi. Hastanın yapılan muayenesinde bilateral exoftalmus ve guatr olduğu, kranial sinirlerinin intakt olduğu, kas gücünün normal olduğu, DTR'nin normoaktif olduğu, patolojik reflekslerin olmadığı saptandı. Serebellar sistemde belirgin intansiyonel tremoru, ataksik yürüyüşü ve dizartrik konuşması mevcuttu.

Hastanın ellerinde tremor olması nedeniyle tiroid hormonları ve tiroid oto antikorları tetkikleri yapıldı ve FT4:1.79, FT3:8.22, TSH: 0.005, AMA: 403.2 ve ATG:77.42 olarak saptandı. Tiroid USG incelemesinde bilateral tiroid bezlerde hiperplazi bulgusu bulundu. Hastaya hipertiroidinin klinik ve laboratuvar bulguları ile Graves hastalığı tanısı konuldu ve propiltioürasil tedavisi başlandı. Hastanın takiplerinde okul başarısında düşüklük ve küçük yaştan beri olan ataksi yakınmaları nedeniyle yapılan metabolik incelemelerinde; Tandemmass (metabolik tarama) tetkiki, amonyak ve laktat düzeylerinormal idi. Organik asit incelemesinde idrar ve BOS'da 2 HGA düzeyi çok yüksek bulundu. Beyin MRG'de T2ağırlıklı serilerde subkortikal beyaz cevher, dentat nükleusve bazal ganglia lezyonları görüldü (Resim 1, 2). Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile hastaya L-

2 HGA tanısı konularak L-karnitin 100 mg/kg/gün ve riboflavin 100 mg/gün tedavisi başlandı.

Polikliniğimizde takipte olan hastanın bulgularında bir bozulma gözlenmedi.



Resim 1, 2.T2A ve FLAIR kesitlerde bilateral globus pallidus ve dentat nükleusda hiperintens lezyonlar.

TARTIŞMA

L-2 HGA, mental-motor gelişimde gecikme, nöbetler, makrosefali, hafif piramidal ve ekstrapiramidal belirtiler, ataksik yürüyüş ve davranış bozukluğu ile karakterize nörodejeneratif metabolik bir hastalıktır. Febril ve afebril nöbetler sık görülmektedir. Klinik olarak yavaş ilerleyen, kronik seyir göstermesine rağmen literatürde yenidoğan döneminde tanı alan vaka ile birlikte 50'li yaşlarda tanı alan vakalarda bildirilmiştir^{2,4}. Bu durum hastalığın klinik özelliklerinin çok geniş spektruma sahip olabileceğini düşündürmektedir. L-2 HGA'de diğer organik asidemilerden farklı olarak akut metabolik ataklar görülmez. Akut metabolik atakların görülmemesi ve geniş yaş dağılımı tanı koymayı zorlaştıran bir faktördür⁵. L-2-HGA tanılı 3 hatamızdan ilki, 6 yaşında idi ve mental-motor retardasyon ve nöbet yakınması ile başvurmuştu. İkinci olgumuz 13 yaşında öğrenme güçlüğü ve nöbet yakınması ile son olgumuz ise 15 yaşında öğrenme güçlüğü, ellerde titreme ve dengesiz yürüme yakınmaları ile başvurmuştu. Hastalarımızın yakınmalarının tanı almadan uzun zaman önce başlamış olmasına rağmen akut metabolik atak tablosunun gelişmediği ve herhangi bir tedavi almadıkları öğrenildi. Ayrıca tremoru olan son olgumuza Graves hastalığı tanısı da konularak tedavisi

yapılmıştır. Tremor yakınması L-2 HGA hastalarında da görülen hareket bozukluklarından biridir. Literatürde L-2 HGA ve Graves hastalığının birlikteliğini gösteren bir bilgiye rastlanmamış olup, bu olgu benzer hareket bozukluğuna neden olabilen iki hastalığın birlikteliği açısından dikkate değerdiğer bir özellikti.

Hastalık vücut sıvılarında L-2 HGA birikmesiyle karakterizedir³. Altta yatan neden L2 HGA dehidrogenaz enzimi kodlayandeki mutasyondur, bu enzimi kodlayan gen 14p22 kromozomunda bulunmaktadır⁶. Ülkemizde akraba evliliklerinin yaygın olması bu hastalık için önemli risk faktörüdür ve bu hastalık doğumsal metabolik hastalık tarama programı içindedir. Hastalığın kesin tanısı idrarla 2 HGA atılımının fazla olduğunu gösterilmesiyle konulur. 2hidroksiglutarik asidin D izomerinin atıldığı varyanta D-2 hidroksiglutarik asidüri denir ve bu L varyantından daha nadir görülür⁷. Beyin MRG incelemesinde lateral ventriküllerde genişleme, subependimal kistler ve miyelinizasyonda gecikme görülür³. Buna karşın, L-2 HGA'de beyin MR görüntüleri çok spesifiktir. T2 ağırlıklı kesitlerde beyaz cevherde hiperintensite, bilateral serebellar, dentat nükleus, bazalganglion lezyonları görülür. Olgumuzdaki beyin MRG bulguları literatürle uyumlu idi. Bu görüntü diğer organik asidemilerden ayırt edicidir. Bizim

olgularımızda, klinik ve nörogörüntüleme bulgularının ışığı altında L-2 hidroksiglutarik asidüri tanısı konulmuştur. Beyin MR görüntülemeyebakarak ayırıcı tanıya alınması gereken hastalıklar Canavan hastalığı, Kearns-Sayre sendromu, merosin-negatif konjenital musküler distrofi ve diğer organik asidürilerdir⁸. Hastamızın klinik, laboratuvar ve nörogörüntüleme bulgularıyla bu hastalıklardan uzaklaşıldı.

Hastalığın şu ana kadar tespit edilen spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavi yaklaşımları; fizik tedavi ve rehabilitasyon, düşük yağ ve protein içeren diyet, oral riboflavin ve karnitin desteği, epileptik nöbetlerin ilaçlarla kontrolü gibi destek tedavilerinden oluşmaktadır⁹. L-karnitin, kısa zincirli açıl karnitin derivasyonlarının atılımını ve dönüşümünü uyararak, FAD sodyum ise L-2 hidroksi glutaratın ketoglutarata dönüşümünü artırarak 2 hidroksi glutaratın toksisitesini azalttığı saptanmıştır. Riboflavin tedavisi ile idrarda 2 HGA atılımının azaldığı bildirilmiştir. Bu nedenlerle hastamıza 100 mg/kg/gün L-karnitin ve 100 mg/gün riboflavin tedavisi başlandı.

Sonuç olarak; L-2 HGA'nın seyirinde akut metabolik bozulmanın olmaması, yavaş seyir göstermesi, klinik bulguların herhangi bir yaşta ve nonspesifik olarak ortaya çıkması nedeni ile zor tanınmaktadır. Bu yüzden hafif mental-motor geriliği olan ve yavaş ilerleme gösteren hastalarda L-2 HGA akla gelmelidir.

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;3:109-12.
2. Jequier GM, Roulet PE, Meagher WK, Jakobs C, Salomons GS, Boulat O, Superti-Furga A, Ballhausen D, Bonafé L. Sudden unexpected death in an infant with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Eur J Pediatr.* 2009;168:957-62.
3. Moroni I, D'Incerti L, Farina L, Rimoldi M, Uziel G. Clinical, biochemical and neuroradiological findings in L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Neurol Sci.* 2000;21:103-8.
4. Fujitake J, Ishikawa Y, Fujii H, Nishimura K, Hayakawa K, Inoue F, Terada N, Okochi M, Tatsuoka Y. L-2-hydroxyglutaric aciduria: two Japanese adult cases in one family. *J Neurol.* 1999;246:378-82.
5. Topçu M, Aydın OF, Yalçinkaya C, Haliloğlu G, Aysun S, Anlar B, Topaloğlu H, Turanlı G, Yalnizoğlu D, Kesimer M, Coşkun T.. L-2-hydroxyglutaric aciduria: A report of 29 patients. *Turk J Pediatr.* 2005;47:1-7.
6. Steenweg ME, Jakobs C, Errami A, van Dooren SJ, Adeva Bartolomé MT, Aerssens P, et al. An overview of L-2-hydroxyglutarate dehydrogenase gene (L2HGDH) variants: a genotype-phenotype study. *Hum Mutat.* 2010;31:380-90.
7. Kranendijk M, Struys EA, Salomons GS, Van der Knaap MS, Jakobs C. Progress in understanding 2-hydroxyglutaric acidurias. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35:571-87.
8. Seijo MM, Navarro C, Castro del Río M, Vila O, Puig M, Ribes A, Butron M. L-2-hydroxyglutaric aciduria: clinical, neuroimaging, and neuropathological findings. *Arch Neurol.* 2005;62:666-70.
9. Yılmaz K. Riboflavin treatment in a case with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13:57-60.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Faruk İncecik
 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Çocuk Nöroloji Anabilim Dalı
 ADANA
 E-mail: fincecik@yahoo.com

Geliş tarihi/received : 22.01.2014

Kabul tarihi/accepted: 27.02.2014