



### Glutarik Asidüri Tip I de Yeni Bir Mutasyon Tanımlanan Olgu Sunumu

#### A Case of Glutaric Aciduria Type I with a Novel Mutation

Nilgün Uyduran Ünal<sup>1</sup>, Deniz Kör<sup>1</sup>, Didem Yücel<sup>2</sup>, Gülen Gül Mert<sup>1</sup>, Neslihan Önenli Mungan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ADANA

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, ANKARA

*Cukurova Medical Journal 2013; 38 (4):809-812.*

#### ABSTRACT

Glutaric aciduria type I is an autosomal recessive inherited disorder caused by the deficiency of glutaryl CoA dehydrogenase. The incidence of the disease is 1/100.000. Glutaryl CoA dehydrogenase gene is located on locus 19p13.2. More than 200 mutations have been described for this gene. Most common mutation in the population is C1240T. Clinical symptoms included neurological regression complications such as loss of sucking and swallowing reflexes choreoathetosis, seizures, rigidity and opisthotonos. In treatment high-carbohydrate, low-protein diet and carnitine is given. We would like to report this interesting case in order to present a new mutation for glutaric aciduria type I.

**Key Words:** Glutaric aciduria type I, Glutaryl CoA dehydrogenase

#### ÖZET

Glutarik asidüri tip I glutaril KoA dehidrogenaz enziminin eksikliğine bağlı olarak gelişen ve otozomal resesif olarak kalıtılan bir metabolik hastalıktır. İnsidansı yaklaşık 1/ 100,000 dir. Glutaril KoA dehidrogenaz enziminin geni kromozom 19p13.2 dedir. Bu gende 200 farklı mutasyon tanımlanmıştır. Toplumda en sık görülen mutasyon C1240 T dir. Mutasyon tipi hastalığın fenotipini etkilemekle beraber aralarında kesin bir ilişki bulunamamıştır. Klinikte makrosefali, emme ve yutma reflekslerinin kaybolması, oturamama, koreatetoz, nöbetler, rijidite ve opistotonus gibi nörolojik regresyon bulguları vardır. Tedavide yüksek karbonhidratlı, düşük proteinli diyet ve karnitin verilir. Bizde glutarik asidüri tip I nedeniyle takibimize giren bir hastada daha önce tanımlanmamış bir mutasyonu saptadığımız için ilginç bularak bildirdik.

**Anahtar Kelimeler:** Glutarik asidüri tip I, Glutaril KoA dehidrogenaz

#### GİRİŞ

Glutarik asidüri tip I glutaril KoA dehidrogenaz (GCDH) geninde kodlanan glutaril KoA dehidrogenaz enzimini eksikliği ile giden kalıtsal metabolik bir hastalıktır. Hastalığın kliniğinde genellikle 2 yaşına kadar olan normal mental motor gelişimi takiben gelişen makrosefali ve nörolojik regresyon izlenmektedir. Klinik bulgular bazen 2 aylık gibi erken dönemde başlayabilmektedir<sup>1</sup>.

Makrosefali bu olgularda en sık rastlanan bulgulardan biridir. Makrosefali olsun ya da olmasın nörolojik bulguların ortaya çıkması 2 ila 37 ay arasında değişebilmektedir. Normal görünümlü bir bebekte hafif bir enfeksiyonu takiben baş kontrolü, emme ve yutma reflekslerinin kaybolması, oturamama, koreatetoz, nöbetler, rijidite ve opistotonus gibi bulgular görülmektedir. Bazı hastalarda akut bir epizot yerine yavaş

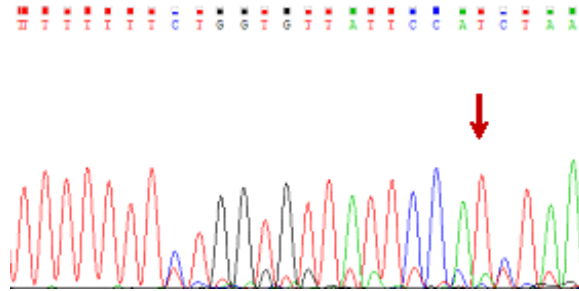
nörolojik dejenerasyon da saptanabilmektedir<sup>2</sup>. Laboratuvar incelemede idrar organik asit analizinde artmış glutarik asit atılımı saptanır. Ayrıca plazma ve idrarda karnitin eksikliği veya idrar ve plazmada açıl karnitin ve serbest karnitin seviyelerinde patolojik bir artışlar görülmesi de tanıda yardımcı olur. Glutaril KoA dehidrogenaz enzim düzeyi tayini ve GCDH gen mutasyon analizi ile tanı kesinleştirilir. Enzim aktivitesi periferik lökositlerde, fibroblast kültüründe ve koryon villus örneklerinde bakılabilir<sup>3</sup>.

Hastalık erken tespit edilirse ve tedaviye akut ensefalopatik krizden önce başlanırsa beyin hasarı önlenir. Ancak akut ensefalopatik kriz sonrası hasta tedavisinde yapılacaklar kısıtlıdır. Akut dönemde özellikle gastrointestinal enfeksiyonlar sırasında tedavide yüksek karbonhidratlı ve düşük proteinli (özellikle lizin ve triptofandan fakir) diyet ve karnitin tedavisi verilmektedir. Karnitin desteği yaşam boyu sürdürülmelidir. Glutaril KoA dehidrogenaz enziminin kofaktörü olduğu için tedavide riboflavinde denenmiş ancak yanıt konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir<sup>4</sup>.

### Olgu Sunumu

Başka bir merkezde makrosefali ve mental motor gelişim geriliği nedeniyle izlenen, tandem mass spektrometri ve idrar organik asit analizi ile glutarik asidüri tip I tanısı alan 6 yaş 5 aylık kız hasta merkezimizde takip edilmek için başvurdu.

Özgeçmişinde 38.gestasyonel haftada 2800 gram olarak normal vajinal yol ile baş geliş ile doğduğu, doğumu sırasında herhangi bir problem ile karşılaşmadığı öğrenildi. Soy geçmişinden anne ve babasının birinci dereceden kuzen olduğu, ailenin ilk ve tek çocuğu olduğu ve ailede benzer bir hastalık öyküsü olmadığı öğrenildi. Başvurudaki fizik muayenesinde ağırlık: 12,4 kg (5 persentilin altı), boy: 100 cm (5 persentilin altı), baş çevresi: 50 cm idi. Laboratuvar incelemede; beyaz küre: 6500/mL, hemotokrit: % 37,2, trombosit: 385000/mL idi. Karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. İdrar organik asit analizinde glutarik asit ve 3 OH-glutarik asit atılımları artmış, diğer organik asit atılımları ise normal düzeylerdeydi. Hastanın 3 aylıkken yapılan beyin manyetik rezonans görüntülemesinde gri ve beyaz cevher dokusunda belirgin volüm kaybı, beyin-omurilik sıvısına ait alanlarda genişleme, yaygın serebral atrofi ve normalden ince korpus kallozum saptanmıştı. Hastaya karnitin tedavisi başlandı ve beslenmesi triptofan ve lizinden fakir özel bir mama ve diyetisyen yardımıyla ayarlanıp takibe alındı. Ailenin prenatal tanı isteği nedeniyle periferik kandan mutasyon analizi gönderildi. Analizde c.1228G-A nükleotid değişikliği p.val410Met protein değişikliği tespit edildi (Resim 1). Bu mutasyon glutarik asidüri hastalarında daha önce tespit edilmemiş bir mutasyondur.



Resim 1

## TARTIŞMA

Glutaril KoA dehidrogenaz geni kromozom 19p13.2 de haritalanır. GCDH geninde bugüne kadar glutarik asidüriye yol açan çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır. Toplumda en çok görülen mutasyon c.1240-T değişikliğinin, Arjinin ve Tryptofan aminoasit değişikliğine yol açması ile giden bir mutasyondur<sup>5</sup>. 2011 yılında Çin'de yapılan bir araştırmada sık görülen mutasyonlar dışında 8 hastada GCDH geninde kodlanan c.148T>C, c.371G>A, 909delC ve c.263G>A şeklinde 4 yeni mutasyon tespit edildiği bildirilmiştir<sup>6</sup>. Tanımlanan 2000 yılında İtalya ve Portekiz de yapılan bir araştırmada da 14 hastada 2 yeni mutasyon (G390V ve X439W) tespit edilmiştir<sup>7</sup>. İntrauterin olarak makrosefali görülebilen glutarik asidüriili hastalarla yapılan bir çalışmada da yeni bir mutasyon (IVS5-2 A>G) tanımlanmıştır<sup>8</sup>. Kore de glutarik asidüriili hastalarında c.658G>T ve c.478C>T şeklinde iki yeni mutasyon rapor etmiştir<sup>9</sup>. Bu mutasyonların tanımlandığı vakaların klinikleri makrosefali, mental motor retardasyon, gelişme geriliği gibi bir çok yönden benzemektedir. Bizim sunduğumuz hastada c.1228G-A nükleotid değişikliği p.val410Met protein değişikliği tespit edilmiş olup hastamız fenotip açısından diğer mutasyonların saptandığı hastalar ile benzemekle birlikte, genotip ve fenotip arasındaki ilişkiyi tespit edebilmek için daha ayrıntılı çalışmalar yapılması gerekmektedir. Hastalık erken tespit edilip ve tedaviye akut ensefalopatik krizden önce başlanırsa beyin hasarı önlenebilir. Akut ensefalopatik kriz sonrası hasta tedavisinde yapılacaklar kısıtlıdır. Tedaviye erken başlanması kadar mutasyon analizi yapılması da çok önemlidir. Çünkü ilgili gende ki mutasyon saptanabilirse ölkemiz şartlarında çok gerekli olan prenatal tanı konusunda da ailelere yardımcı olunabilecektir. Ayrıca daha geniş çalışmalar ile genotip-fenotip ilişkisi kurulabildiğinde olguların

klinik seyirlerinin de öngörülebilmesi hem hekimler hem de aileler için anlamlı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Rezvani I. Lysine. In: Nelson Textbook of Pediatrics, 17th Ed (Eds Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB). USA, Saunders. 2008; 429-30.
2. Hoffmann G.F, Kölker S. Cerebral organic acid disorders and other disorders of lysine catabolism. In: Inborn Metabolic Diseases, 5th Ed (Eds Walter SB). Germany, Springer, 2012; 337-42.
3. Campistol J, Ribes A, Alvarez L, Christensen E, Millington DS. Glutaric aciduria type I: Unusual biochemical presentation. J Pediatr. 1992; 121: 83-6.
4. Kökler 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.
5. Greenberg CR, Duncan AMV, Gregory CA et al. Assignment of human glutaryl-CoA dehydrogenase (GCDH) to the short arm of chromosome 19(19p13.2) by in situ hybridization and somatic cell hybrid analysis. Genomics. 1994; 21: 289.
6. Chen J, Wang ZX, Zhang JL, Yang YL, Chen J, Huang YN. Mutation analysis of GCDH gene in eight patients with glutaric aciduria type 1. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2011; 28: 374-8.
7. Busquets C, Soriano M, Almeida IT, Garavaglia B, Rimoldi M, Rivera I, et al. Mutation analysis of the GCDH gene in Italian and Portuguese patients with glutaric aciduria type 1. Mol Genet Metab. 2000; 71: 535-7.
8. Manfound A, Dominguez CL, Rizzo C, Ribes A. In utero macrocephaly as clinical manifestation of glutaric aciduria type 1. Report of a novel mutation. Revista de Neurologia. 2004; 39: 939-42.
9. Park JD, Lim KJ, Hwang YS, Kim SK, Kang SH, Cho SI, et al. Glutaric aciduria type 1 in Korea: report of two novel mutations. J Korean Med Sci. 2010; 15: 957-60.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Dr. Nilgün Uyduran Ünal  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
01330 Balcalı-ADANA  
e-mail: nuyduran@gmail.com

geliş tarihi/received :10.04.2013  
kabul tarihi/accepted:13.05.2013