

İki taraflı temporal araknoid kistler ve glütarik asidüri tip 1

Bilateral temporal arachnoid cysts and glutaric aciduria type 1

Deniz Yüksel, Murat Şahin, Y. K. Yavuz Gürer

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Özet

Glütarik asidüri tip1, glütaryl-koenzim A dehidrogenaz eksikliğine bağlı olarak lizin, hidroksilizin ve triptofan metabolizmasının bozulması sonucunda ortaya çıkan ender görülen metabolik hastalıktır. Erken dönemde belirlenen makrosefali, hayatın ilk bir kaç yılı içerisinde ortaya çıkan, akut veya zaman içerisinde gelişen, hipotoni, motor gerilik, distoni ve diskinezinin varlığı ile belirgindir. Glütarik asidüri tip1 hastalarında klinik bulgulara eşlik eden, temporal yerleşimli araknoid kistler bildirilmiştir. Glütarik asidüri tip1 tanısı alan, temporal araknoid kistleri ve makrosefalisi bulunan, altı aylık erkek hasta sunulmuştur. (*Türk Ped Arş 2008; 43: 102-4*)

Anahtar kelimeler: Glütarik asidüri tip 1, temporal araknoid kist, makrosefali

Summary

Glutaric aciduria type 1 is a rare metabolic disease and an inborn error of lysine, hydroxylysine, and tryptophan metabolism caused by deficiency of glutaryl-coenzyme A dehydrogenase. The clinical picture typically shows varying degrees of muscular hypotonia, motor delay, dystonia, and dyskinesia beginning acutely or gradually in the first few years of life in often macrocephalic children. Patients with glutaric aciduria type 1 appear to have a bitemporal arachnoid cysts. Here we present glutaric aciduria type 1 in a 6-month-old boy with bilateral temporal cysts and macrocephaly. (*Turk Arch Ped 2008; 43: 102-4*)

Key words: Glutaric aciduria type 1, temporal arachnoid cyst, macrocephaly

Giriş

Glütarik asidüri tip1 (GA1), 1975 yılında Godman (1) tarafından tanımlanan, glütaryl koenzim A dehidrogenaz (GKAD) enziminin eksikliğine bağlı olarak gelişen, otozomal çekinik (resesif) kalıtım özelliği gösteren, doğumsal metabolizma hastalığıdır. Görülme sıklığı 100 000 canlı doğumda bir olarak bildirilmiştir (2). Enzim eksikliği sonucu lizin, hidroksilizin ve triptofan amino asitlerinin metabolizmasında bozulma olduğu, glütarik asit artışı ve glütarik asit yıkım ürünleri olan glütarat, 3-hidroksiglütarat, glütakonatin dokularda, kan, beyin omurilik sıvısı ve idrarda biriktiği gösterilmiştir (1,3). Vücut sıvılarında biriken 3-hidroksiglutarik asit, nörotoksik etkisiyle klinik tablonun oluşmasına neden olmaktadır. Doğumdan itibaren varolan makrosefali, psiko-motor gelişimde duraklama ya da gerileme ve ilerleyici hareket bozukluğu (distonik-diskinetik) olabileceği gibi (4,5); daha sıklıkla 3-18 ay arası çocuklar, akut ateşli bir hastalık veya aşılamanın arkasından, kusma, konvülsiyon ve anse-

falopati tablosu ile acil servise başvurduklarında; makrosefalileri farkedilir; fokal striyatal nekroz gelişimine bağlı olarak, distoni, diskinezinin varlığı ile tanı konulur (6- 8). Altı aylık erkek bebek, viral gastroenteriti takiben gelişen ansefalit tablosu nedeniyle izlenirken, beynin görüntülemesinde iki taraflı temporal araknoid kistleri saptanmış ve laboratuvar incelemeleri ile glütarik asidüri tip 1 tanısı almıştır.

Olgu Sunumu

Altı aylık erkek hasta, dört gün önce başlayan ishali takiben, önce huzursuzluk daha sonra uyku hali ve başını tutamama, çevreyle ilgisinin azalması, fokal ve yaygın nöbetleri nedeniyle getirildi. Sağlıklı bir gebeliği takiben, gününde, vajinal yolla, 2 500 gr olarak doğduğu, doğumu takiben bir sorun yaşanmadığı öğrenildi. Anne ve baba arasında akrabalık, ailede epilepsi ve benzer hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde; bilinci açık ancak çevreyle ilgisizdi, ışık ve cisim takibi yoktu, ağırlı uyuruya yüzünü buruşturarak, kol

veya bacağını çekerek yanıt veriyordu. Yaşamsal bulguları normal sınırlardaydı. Baş çevresi 47 cm (+2 SD üzerinde), vücut ağırlığı 7 400 gr (%25- 50), boyu 65 cm (%25- 50) belirlendi, dismorfik bulguları yoktu. Baş kontrolü iyi olmayan hastanın, sağ üst ve alt extremite distallerinde kuvvet kaybı olmakla birlikte, kol ve bacaklarda derin tendon refleksleri normal olarak değerlendirildi, aşıl klonusu ve babinski yanıtı yoktu. Diğer sistem bulguları normal sınırlarda değerlendirildi. Klinik bulguların eşliğinde ansefalit ön tanısı ile yatırılarak, fenobarbital ve asiklovir tedavisi başlandı.

Hemogram, biyokimyasal testleri ve beyin omurilik sıvısının (BOS) incelemesi normal sınırlarda değerlendirildi. Ansefalopati yapan diğer nedenlerin ayırıcı tanısına yönelik olarak yapılan idrar ve kan aminoasitleri ve "tandem mass" taramaları normal sınırlarda iken; idrar organik asit incelemesinde glütarik asit ve 3-OH glütarik asit atılımı artmış (4180 mmol/mol kreatin glütarik asit, x standart kadar (=130 mmol/mol kreatin) 3-OH glütarik asit, x standart yarısı kadar 3-OH 3-metil glütarik asit ve metil malonik asit, 170 mmol/mol kreatin pürivik asit, 70 mmol/mol kreatin 3-OH bütirik asit, 120 mmol/mol kreatin adipik asit) olarak bildirildi. Elektroansefalografi incelemesinde zemin ritmi normal sınırlarda değerlendirildi epileptik aktiviteye rastlanmadı. Beynin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) her iki Silvian yarıktta, subaraknoid BOS mesafesinde genişleme, her iki temporal bölgede araknoid kist saptandı (Resim 1). Bu bulgular ile hastaya glütarik asidüri tip 1 tanısı kondu. Asiklovir tedavisi kesildi, karnitin takviyesi ile birlikte, lizin ve triptofandan kısıtlı diyet başlandı.



Resim 1. Beynin manyetik rezonans görüntülemesinde, her iki Silvian yarıktta, subaraknoid BOS mesafesinde genişleme, her iki temporal bölgede araknoid kistin varlığı izlenmektedir.

Tartışma

Glütaryl koenzim A dehidrogenaz, mitokondri matris enzimidir ve geni 19p13,2 olarak belirlenmiştir (9). Eksikliğinde vücut sıvılarında ve dokularında biriken glütarik asit ve metabolitlerinin toksik etkisi sonucu glütarik asidemi tip 1 oluşur. Belirtilerin ortaya çıkmasından önceki dönemde en erken bulgu, doğumdan itibaren varolan, makrosefalidir (4). Makrosefali intrauterin hayatta da belirgin olabilir (10). Diğer klinik bulgular sıklıkla 3-18. aylar arasında ortaya çıkar. Aşılama veya bir enfeksiyonu takiben ansefalopati tablosunun gelişmesi, psikomotor gelişimin duraklaması ve gerilemesine ek olarak ilerleyici hareket bozukluğu (distonik-diskinetik) tipik klinik özellikleridir (5,7). Hastalığa eşlik eden diğer bulgular; hipotoni, koreatetok hareketler, rijidite ve opistotonus duruşudur (3). Klinik bulgulara ek olarak idrarda glütarik asit ve 3-hidroksiglütarik asit atılımının artması tanı koydurucudur (5). Diğer organik asidemiler için tipik olan metabolik ketoasidoz, hipoglisemi, hiperamonyemi ve serum transaminazlarında artışa rastlanmamaktadır (5,7).

Hastanın klinik tablosundan, merkezi sinir sistemi enfeksiyonunun sorumlu olmadığı yapılan laboratuvar incelemeleri ile gösterilmiştir. Akut ansefalopati tablosuna eşlik eden makrosefalinin varlığı GA1 düşündürmekle birlikte, makrosefalinin eşlik ettiği diğer metabolik durumlar; Canavan hastalığı, Alexander hastalığı, GM1 ve GM2 gangliosidozlar ve mukopolisakkaridozlar (3), idrar organik asit taraması ve beyin MRG bulguları ile dışlanmıştır (11,12).

Silvian yarıkların, bazal sisternalar ve temporal lobların ön bölgelerinde beyin omurilik sıvısı mesafelerinin genişlemesi hastalıkta en sık tanımlanan görüntüleme bulgularındandır. Beyin MRG'de en sık bildirilen bulgular, frontotemporal atrofi veya hipoplazi, bazal gangliyon hasarı, subdural sıvı toplanması ve beyaz cevher tutulumudur (4,5,13). Beyin omurilik sıvısının mesafelerindeki bu genişlemeler belirtilerin başlamasından önceki dönemde yapılan kraniyal ultrasonografi ve MRG ile gösterilebilmektedir (4). Hastanın beyin MRG incelemesinde Silvian yarıklarda ve her iki temporal lobların ön bölgesinde subaraknoid mesafelerde genişlemenin varlığı görülmüş, striyatal nekroz belirlenmemiştir. Distoni ve diskineziden sorumlu olan akut striyatal nekroz hastaların %64 ünde gösterilebilmiştir (13). Her iki temporal lob ön kısmında araknoid kistler belirlenmiştir. Doğuştan araknoid kistler, benin gelişimsel boşluklardır ve genelde tek taraflıdır (14). İki taraflı araknoid kistler çok ender görülürler. Araknoid kist belirlenen 147 hastanın, sekiz tanesinde iki taraflı kistler belirlenmiş ve bunların iki tanesine GA1 tanısı konulmuştur (15). Makrosefali ile birlikte temporal bölgede kistik değişikliklerin olması, glütarik asidüri tip 1 için tipiktir, ancak özgül değildir (4). İki taraflı frontotemporal kistler, metilmalonik asidemi ve ketotik olmayan hiperglisinemide görülebilirse de her iki durumda da baş çevresi normaldir ve doğumu takiben ilk haftalarda ortaya çıkan metabolik asidoz ve dirençli nöbetlerin varlığı tanıdan uzaklaştırmıştır (3).

Glütarik asidüri tip1'in en son önerilen tedavi rehberinde, yaşa göre ayarlanmış lizin ve triptofandan kısıtlı diyet ayarlanmasına ilaveten, karnitin (50-100 mg/kg/24 saat) takviyesi önerilmektedir. Riboflavin desteğinin ise sadece riboflavin yanıtılığının olduğu durumlarda verilmesi gerektiği bildirilmiştir (16). Pozitif aile öyküsü varlığında amniyotik sıvıda glütarik asit düzeyinde artış ve koriyon villüs biyopsisinde enzim tayini ile doğum öncesi tanı (17) veya doğum öncesi dönemde belirlenen makrosefali ve yenidoğan döneminde "tandem mass" taramaları ile erken tanı konularak tedavi başlanmasının ansefalopati krizlerinin ve nörolojik hasarın önlenmesinde yararlı olabileceği bildirilmektedir (10,18). Tedaviye yanıt belirgin olmakla birlikte; erken tanı ve yoğun tedaviye rağmen hastaların 1/3 ünde kalıcı nörolojik hasar gelişmektedir (3).

Sonuç olarak, altı aylık hastamızda, gastroenteriti takiben ortaya çıkan metabolik ansefalopati tablosu ve bunu izleyen motor ve bilişsel kazanımların kaybedilmesi; makrosefali ve beyin MRG incelemesinde her iki frontal-temporal bölgede araknoid kistlerin varlığı ile GA1 tanısı düşünülmüş; idrarında yüksek oranda glütarik asit atılımının varlığı gösterilerek GA1 tanısı konulmuştur.

Kaynaklar

1. Goodman SI, Markey SP, Moe PG, et al. Glutaric aciduria: a "new" disorder of aminoacid metabolism. *Biochem Med* 1975; 12: 12-21.
2. Lindner M, Kolkers S, Schulze A, et al. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 2004; 27: 851-9.
3. Enns GM, Cowan TM, Klein O, et al. Aminoacidemias and organic acidemias: Glutaric aciduria type 1. Chapter 23. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, (eds). *Pediatric Neurology, Principles & Practice*. 4th ed. Philadelphia, USA: Mosby Elsevier, 2006: 567-602.
4. Forstner R, Hoffmann GF, Gassner I, et al. Glutaric aciduria type I: ultrasonographic demonstration of early signs. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 138-43.
5. Renner C, Razeghi S, Uberall MA, et al. Clinically asymptomatic glutaric aciduria type I in a 4 5/12-year-old girl with bilateral temporal arachnoid cysts. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 840-1.
6. Morton DH, Bennet MJ, Seargeant LE, et al. Glutaric aciduria type 1: a common cause of episodic encephalopathy and spastic paralysis in the Amish of Lancaster County, Pennsylvania. *Am J Med Genet* 1991; 41: 89-95.
7. Straus KA, Puffenberger EG, Robinson DI, et al. Type 1 glutaric aciduria, part 1; Natural history of 77 patients. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003; 121: 38-52.
8. Ozand PT, Gascon GG. Organic acidurias. *J Child Neurol* 1991; 6: 196-219.
9. Greenberg CR, Duncan AM, Gregory CA, et al. Assignment of human glutaryl-CoA dehydrogenase gene (GCDH) to the short arm of chromosome 19 (19p13.2) by in situ hybridization and somatic cell hybrid analysis. *Genomics* 1994; 21: 289-90.
10. Mahfoud A, Dominguez CL, Rizzo C, et al. In utero macrocephaly as clinical manifestation of glutaric aciduria type I. Report of a novel mutation. *Rev Neurol* 2004; 939-42.
11. Gordon N. Canavan disease: a review of recent developments. *Eur J Paediatr Neurol* 2001; 5: 65- 9.
12. Di Rocco M, Biancheri R, Rossi A, et al. Genetic disorders affecting white matter in pediatric age. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 15: 85-93.
13. Twomey EL, Naughten ER, Donoghue VB, et al. Neuroimaging findings in glutaric aciduria type 1. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 823- 30.
14. Hald JK, Nakstad PH, Skjeldal OH, et al. Bilateral arachnoid cysts of the temporal fossa in four children with glutaric aciduria type I. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12: 407-9.
15. Lutcheraath V, Waaler PE, Jellum E, et al. Children with bilateral temporal arachnoid cysts may have glutaric aciduria type 1 (GAT1); operation without knowing that may be harmful. *Acta Neurochir* 2000; 142: 1025-30.
16. Kölker S, Christensen E, Leonard JV, et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency glutaric aciduria type I). *J Inher Metab Dis* 2007; 30: 5-22.
17. Amir N, Elpeleg ON, Shalev RS, et al. Glutaric aciduria type 1: enzymatic and neuroradiologic investigations of two kindreds. *J Pediatr* 1989; 114: 983-9.
18. Superti-Furga A. Glutaric aciduria type 1 and neonatal screening: time to proceed with caution. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 17- 20.