

## GLUTARİK ASİDÜRİ TİP 2

### GLUTARIC ACIDURIA TYPE 2

Murat DOĞAN<sup>1</sup>, Mehmet Selçuk BEKTAS<sup>2</sup>, Mesut OKUR<sup>2</sup>, Şekibe Zehra DOĞAN<sup>2</sup>, Yaşar CESUR<sup>3</sup>, Hüseyin ÇAKSEN<sup>1</sup>, Eren ÇAĞAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, VAN

<sup>2</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, VAN

<sup>3</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, VAN

#### ÖZET

Bir organik asit bozukluğu olan glutarik asidüri tip 2 otozomal resesif geçişli, yavaş seyirli nörodejeneratif bir metabolik hastalıktır. Multipl açıl koenzim A dehidrogenaz eksikliği söz konusu olup elektron taşıyıcı flavoprotein (ETF) ve elektron taşıyıcı flavoprotein dehidrogenaz (ETF-DH) açıl koenzim A dehidrogenazların eksikliğine neden olur. Neonatal başlangıçlı formda hastalar hipotoni, hipoglisemi ve metabolik asidoz ile; geç başlangıçlı formda ise hipoglisemi ile beraber proksimal miyopati ve tekrarlayan kusma epizotları ile başvuru olabilir. Karakteristik olarak terli ayak kokusu saptanır.

Burada hayatın ilk yılında motor gelişim basamaklarında gecikme, bazen ateşli bazen de ateşsiz nöbetler ile ikinci yılda belirginleşen mental gerilik ve serumda artmış glutarik asit varlığı ile glutarik asidüri tip 2 tanısı alan, karnitin ve yoğun destek tedavisi ile klinik durumunda dramatik düzelleme sağlanan bir olgu sunulmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Hipoglisemi, glutarik asidüri, çocuk

#### Yazışma Adresi:

**Dr. M. Selçuk BEKTAŞ**

Ali Paşa Mah. İskele Cad.

Tuşbahılar Sitesi E Blok No: 5, VAN

e-posta: selcukbektas08@hotmail.com

## ABSTRACT

Glutaric aciduria type 2, an organic acid disorder, is a neurodegenerative, slowly progressing metabolic disease inherited in an autosomal recessive pattern. There is multiple acyl co-enzyme A dehydrogenase deficiency and it leads to deficiencies of electron transferring flavoprotein (ETF) and electron transferring flavoprotein dehydrogenase (ETF-DH) acyl coenzyme A dehydrogenases. In neonatal-onset form, the patients present with hypotonia, hypoglycemia and metabolic acidosis, whereas in late-onset form the patients may develop proximal myopathy and recurring vomiting episodes along with hypoglycemia. Characteristically, sweaty foot odor is recognized.

In this paper, we presented a patient diagnosed with glutaric aciduria type 2 by the presence of increased serum glutaric acid, motor developmental delay within the first year of life and mental retardation that had become evident in the second year of life along with febrile and nonfebrile convulsions, whose clinical status was dramatically improved with carnitine and intense supportive treatment.

**Key words:** Hypoglycemia, glutaric aciduria, child

## GİRİŞ

Glutarik asidüri ilk kez 1980 yılında tanımlanmış olup idrar, plazma ve beyin omurilik sıvısında (BOS) glutarik asit atılımının arttığı, otozomal resesif geçişli, yavaş seyirli nörodejeneratif bir metabolik hastalıktır (1). Bir organik asit bozukluğu olan glutarik asidüri tip 2'de multipl açıl koenzim A dehidrogenaz eksikliği söz konusu olup ETF ve ETF-DH açıl koenzim A dehidrogenazların yetersizliğine neden olur. Sonuçta elektronların solution zincirinin taşıyıcı molekülü olan koenzim Q'ya taşınmasında defekt ortaya çıkar (2).

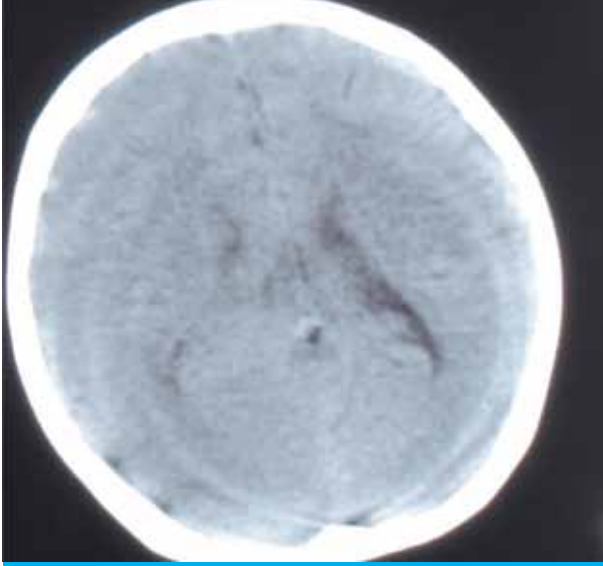
Yaşamın ilk yıllarında motor gelişim basamaklarında hafif gecikme, makrosefali, febril ve afebril nöbetler ile belirti verir. İkinci yılda ataksiye bağlı yürümede bo-

zulma ve mental retardasyon dikkati çekebilir. Daha çok ellerde görülen hafif distoni, piramid bulgular ve nöbet geçirme ilave klinik bulgularıdır (3).

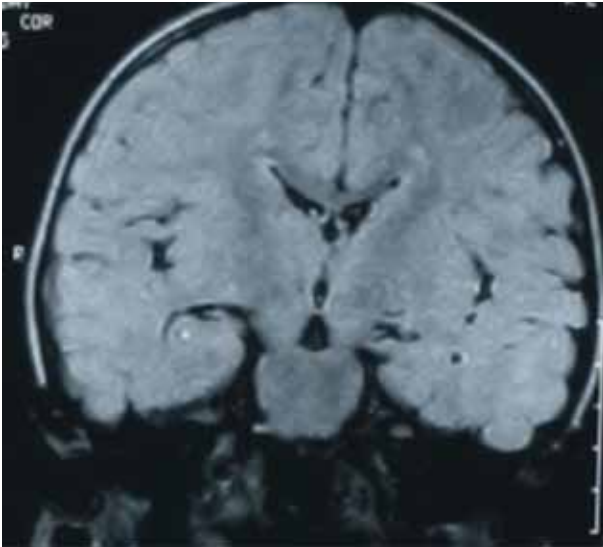
Burada ağır derecede beyin ödemi ve status epileptikus nedeniyle yoğun bakım ünitesinde izlenen ve glutarik asidüri tip 2 tanısı alan bir olgu sunduk.

## OLGU SUNUMU

Üç buçuk yaşında erkek hasta başvurudan bir gün önce ortaya çıkan ateş ve nöbet geçirme şikayetleri ile acil polikliniğe getirildi. Nöbetin ateşli dönemdeyken sol kol ve bacağına lokalize tonik-klonik tarzda olduğu ve yaklaşık 15 dakika sürdüğü öğrenildi. Hasta 2 yıldır epilep-



**Resim 1: Acil bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) ağır derecede beyin ödemi görülmektedir.**



**Resim 2: Beyin magnetik rezonans görüntülemesinde (MRG) subkortikal beyaz cevher, bazal ganglion ve dentat nukleus tutulumu ile birlikte gecikmiş myelinizasyon bulguları ve sağ lateral ventrikül oksipital hornunda minimal asimmetrik dilatasyon görülmektedir.**

si tanısıyla anti-epileptik ilaç kullanmaktaydı ancak bu ilaçlardan pek fayda görmemişti. Özgeçmişinde prematürite ve perinatal asfiksi öyküsü olan hasta yenidoğan döneminde 20 gün süreyle erken neonatal sepsis tanısıyla yatırılarak tedavi edilmişti. İki buçuk yaşında yürümeye ve konuşmaya başlamış olan hastanın soy geçmişi özellik yoktu. Fizik muayenesinde baş çevresi 47 cm (-2.8 SD), boy 90 cm (-2.2 SD), vücut ağırlığı 11 kg (-1.8 SD) idi. Nörolojik muayenesinde bilinci kapalı olup glasgow koma skalasına göre 6 puan almaktaydı. Derin tendon refleksleri canlı, plantar yanıt bilateral ekstansör idi. Ense sertliği ve diğer meninks irritasyon bulguları yoktu. Karakteristik terli ayak kokusu mevcuttu. Hemogram, idrar analizi, kan gazları, serum elektrolitleri normal sınırlardaydı. Karaciğer enzimlerinde hafif düzeyde yükseklik ve hipoglisemi dışında diğer biyokimyasal parametrelerde anormallik yoktu. BOS'ta hücre yoktu ve biyokimyasal incelemesi normaldi. Acil bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) ağır derecede beyin ödemi mevcuttu (Resim 1). Elektroensefalografik (EEG) incelemesinde zemin aktivitesinde yavaşlama saptanan hastanın beyin magnetik rezonans görüntülemesinde (MRG) subkortikal beyaz cevher, bazal ganglion ve dentat nukleus tutulumu ile birlikte gecikmiş myelinizasyon bulguları ve sağ lateral ventrikül oksipital hornunda minimal asimmetrik dilatasyon görülmekteydi (Resim 2). Yoğun bakım ünitesinde takip edilirken dirençli nöbetleri olması nedeniyle hastaya fenitoin, fenobarbital, valproik asid, midazolam, lidokain kademeli olarak başlandı ve mekanik ventilatör ile solunum desteği yapıldı. Nöbetlerinin devam etmesi üzerine hastaya tiopental ile genel anestezi uygulandı ve nöbetleri 24 saat içinde kontrol altına alındı. Yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatör desteğinde genel durumu kötü bir şekilde takip edilmekte olan hastaya tandem mass metabolik tarama panelinde glutarik asidüri tip 2 ile uyumlu değerler saptanması üzerine karnitin tedavisi başlandı. Karnitin tedavisi sonrası genel durumu dramatik bir şekilde düzelen hasta karnitin tedavisi başlandıktan 72 saat sonra ekstübe edildi. Sadece fenobarbital ile nöbetleri kontrol altında tutulabilir hale geldi.

## TARTIŞMA

Hayatın ilk yılında motor gelişim basamaklarında gecikme, bazen febril bazen de nöbetler, ikinci yılda belirginleşen mental retardasyon ve serumda artmış glutarik asit varlığı ile olgu glutarik asidüri tip 2 tanısı aldı. Olguda makrosefali ve ataksi yoktu.

Glutarik asidüri tip 2'nin konjenital anomalilerin eşlik ettiği neonatal başlangıçlı form, konjenital anomalilerin eşlik etmediği neonatal başlangıçlı form ve geç başlangıçlı form olmak üzere 3 fenotipi vardır (4).

Konjenital anomalilerin eşlik ettiği neonatal formda hastalar yaşamın ilk iki günü içinde başvururken, konjenital anomalilerin eşlik etmediği neonatal başlangıçlı formda ilk hafta içinde başvururlar. Eşlik eden konjenital anomaliler; fasiyal dismorfizm, bilateral polikistik ve displastik böbrek, kalp ve karaciğerin yağlı dejenerasyonu, fokal serebral mikrogiria, hipoplastik akciğerler, timik lenfoid atrofi ve genital anomalilerdir (5). Neonatal başlangıçlı form hipotoni, hipoglisemi ve hızla ölüme ilerleyebilen metabolik asidoz ile prezente olur. Sıklıkla prematurite ve düşük doğum ağırlığı gibi yenidoğanda enerji deprivasyonuna neden olan durumlarla birlikte. Neonatal başlangıçlı formda hastaların büyük kısmında karaciğer, böbrek ve dalakta büyüme ve ekojenite artışı görülür. Çoğu hastada kardiyomegali saptanır (4). Prematurite ve düşük doğum ağırlığının varlığı, hipoglisemi ve yenidoğan döneminde sepsis nedeniyle hastanede yatması ve çok ağır metabolik ataklar ile seyretmiş olması olgumuzun glutarik asidüri tip 2'nin neonatal başlangıçlı formu olduğunu düşündürmektedir. Hastalığın geç dönemlerinde epileptik nöbetler ve piramidal bulgular ile ve olabilir. Olgular, yenidoğan döneminde bulgu verebileceği gibi geç erişkinlik dönemine kadar asemptomatik olarak ta kalabilir (6). Olgunun yenidoğan döneminde erken neonatal sepsis tanısıyla yatmış olması ve ikinci yıldan itibaren epileptik nöbetlerinin olması da yine glutarik asidüri tip 2'yi desteklemektedir.

Hastalığın üçüncü fenotipik tipi olan geç başlangıçlı formda hastaların başvuru yaşı ve hastalığın seyri değişkendir. Hastalar yetişkindir ve sıklıkla hipoglisemi ile be-

raber proksimal myopati ve tekrarlayan kusma epizotları vardır (7). Geç başlangıçlı tip özellikle yağlı ya da proteinden zengin yemeklerden sonra intermittan hipoglisemi, kusma ve metabolik asidoz ile prezente olur (4).

İzovalerik asitin birikimine bağlı olarak izovalerik asidüri ve glutarik asidüri tip 2 hastalarında bu olguda da olduğu gibi karakteristik terli ayak kokusu saptanır (5). Glutarik asidüride diğer organik asidemilerden farklı olarak akut metabolik dekompanzasyon ataklarının görülmemesi klinisyenleri yanıltabilir (8).

Bu hastalığın karakteristik beyin görüntüleme bulguları; subkortikal beyaz cevher, bilateral simetrik bazal ganglion ve dentat nükleus tutulumu, lateral ventriküllerde genişleme, subependimal kistler ve miyelinizasyonda gecikme ile birlikte serebellar atrofidir (9). Olguda bilateral bazal ganglion ve dentat nükleus tutulumu, gecikmiş miyelinizasyon bulguları ve ventrikülde dilatasyon mevcuttu.

Kesin tanı vücut sıvılarında artmış glutarik asit düzeyinin gösterilmesi ile konulur (10). Olguda tandem mass metabolik tarama ile serumda glutarik asit düzeyinin arttığı gösterildi.

Klinik özellikleri ve teşhisi hakkında önemli gelişmeler sağlanmış olmakla birlikte glutarik asidüride lökoensefalopatiye neden olan metabolik defekt ve patogenetik mekanizmalar halen aydınlatılamamış ve spesifik bir tedavi geliştirilememiştir. Tedavi yaklaşımları; fizik tedavi ve rehabilitasyon, düşük yağ ve protein içeren diyet, oral riboflavin ve karnitin desteği, epileptik nöbetlerin ilaçlarla kontrolü gibi destek tedavilerinden oluşmaktadır. Ciddi serebellar semptomların, hareket bozuklukları ve distoninin benserazid hidroklorür ve levodopa kombinasyonuna iyi cevap verdiğini gösteren yayınlar bulunmaktadır (3, 4).

Sonuç olarak; epilepsi tanısıyla takip edilmekte olan ve çoğu zaman status epileptikus nedeniyle yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen hastalarda altta glutarik asidüri tip 2 gibi bir metabolik hastalığın yatabileceğini ve bu hastalığın tedavisi ile dramatik düzelmeye sağlanacağını belirtmek isteriz.

## KAYNAKLAR

- 1 Sztriha L, Gururaj A, Vreken P, Nork M, Lestringant G. L-2 hydroxyglutaric aciduria in two siblings. *Pediatr Neurol* 2002;27:141-144.
- 2 Mumtaz HA, Grupta V, Singh P, Marwaha RK, Khandelwal N. MR imaging findings of glutaric aciduria type II. *Singapore Med J* 2010; 51: 69-71.
- 3 Topçu M, Aydın Ö, Yalçınkaya 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.
- 4 al-Essa MA, Rashed MS, Bakheet SM, Patay ZJ, Ozand PT. Glutaric aciduria type II: observations in seven patients with neonatal- and late-onset disease. *J Perinatol.* 2000; 20:120-128.
- 5 Gordon N. Glutaric aciduria types I and II. *Brain Dev* 2006;28: 136-140.
- 6 Barbot C, Fineza I, Diogo L, Maia M, Melo J, Guimarães A, Pires MM, Cardoso ML, Vilarinho L. L-2 Hydroxyglutaric aciduria: clinical, biochemical and magnetic resonance imaging in six Portuguese pediatric patients. *Brain Dev* 1997;19:268-273.
- 7 Liang WC, Tsai KB, Lai CL, Chen LH, Jong YJ. Riboflavin-responsive glutaric aciduria type II with recurrent pancreatitis. *Pediatric Neurol* 2004; 31: 218-221.
- 8 Barth PG, Wanders RJ, Scholte HR, Abeling N, Jakobs C, Schutgens RB, Vreken P. L-2 Hydroxyglutaric aciduria and lactic acidosis. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21:251-254.
- 9 Moroni I, D'Incerti L, Farina L, Farina L, Rimoldi M, Uziel G. Clinical, biochemical and neuroradiological findings in L-2 hydroxyglutaric aciduria. *Neurol Sci* 2000;21:103-108.
- 10 Hoffman GF, Meier-Augensteni W, Stockler S, Stöckler S, Surtees R, Rating D, Nyhan WL. Physiology and pathophysiology of organic acids in cerebrospinal fluid. *J Inherit Metab Dis* 1993;16:648-669.