

Glutarik Asidüri Tip 1 Ve İki Tarafli Araknoid Kist Birlikteliđi: Vaka Sunumu

Hatice Eke Güngör¹, Hasan Çeçe², Akın Işcan¹

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nöroloji BD

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD

Özet

Glutarik asidüri tip 1, glutaril-koenzim A dehidrogenaz eksikliğine bağlı olarak gelişen otozomal resesif bir hastalıktır. Glutarik asit ve 3-hidroksiglutarik asit birikimi ile ikincil karnitin eksikliğine neden olur. Çocuklarda özellikle hayatın ilk bir kaç yılı içerisinde ortaya çıkan; hipotoni, makrosefali, motor gerilik, distoni ve diskinezi başlıca klinik bulguları oluşturur. Semptomlar özellikle bazal ganglion tutulumuna bağlanmaktadır. Sylvian fissürde genişleme, frontotemporal atrofi ve bazal ganglion tutulumu sıklıkla gözlenen nöroradyolojik bulgulardır. Glutarik asidüri tip 1 tanısı alan vakalarda nadiren temporal loblarda araknoid kistler bildirilmiştir. Bu çalışmada Glutarik asidüri tip 1 tanısı alan iki tarafli araknoid kist saptanan ve bazal ganglion tutulumu olan sekiz aylık kız hasta sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Glutarik asidüri tip 1, bazal ganglion tutulumu, temporal araknoid kist

Glutaric aciduria type 1 associated with bilateral temporal arachnoid cysts: Case report

Summary

Glutaric aciduria type 1 is an autosomal recessive disorder resulting from a deficiency of glutaryl-CoA dehydrogenase. This leads to an accumulation of glutaric and 3-hydroxyglutaric acids and secondary carnitin deficiency. The clinical picture typically shows varying degrees of muscular hypotonia, macrocephaly, motor delay, dystonia, and dyskinesia beginning acutely or gradually in the first few years of childhood. The symptomatology is discussed, especially those resulting from lesion in the basal ganglia. Frequent neuroradiological findings include widened sylvian fissures, frontotemporal volume loss, basal ganglia lesions. Patients with glutaric aciduria type 1 a rare appear to have a bitemporal arachnoid cysts. Here, we present glutaric aciduria type 1 in a 8-month-old girl with bilateral temporal cysts and basal ganglia lesion.

Key words: Glutaric aciduria type 1, basal ganglia lesion, temporal arachnoid cyst

Giriş

Glutarik asidüri tip 1 (GA-1), lizin-hidroksilizin ve triptofan metabolizmasında görevli mitokondrial bir enzim olan glutaril koenzim A dehidrogenaz eksikliğine bağlı olarak gelişen, otozomal resesif geçişli nadir görülen nörometabolik bir hastalıktır (1). Sıklıkla süt çocukluğu döneminde rastlanır ve daha önce sağlıklı olan çocuklarda, ateşli hastalık sonrasında akut ensefalopatik kriz, distoni, koreotetoz ve giderek gelişen spastik quadriparezi ile kendini gösterir (2-4). Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sylvian fissürlerde genişleme, frontotemporal atrofi, ventrikülomegali ve bazal ganglion tutulumu sıklıkla gözlenir (5). Nadiren temporal lob komşuluğunda araknoid kist saptanır (6). Biyokimyasal ve moleküler genetik çalışmalarla tanısı kolaylıkla konabilirken hafif klinik gidişli durumlarda tanı kolaylıkla atlanabilir. Karnitin ve riboflavin desteği, araya giren enfeksiyonlarda katabolizmayı azaltan tedavi yaklaşımları ve lizin ve triptofandan kısıtlı diyet yararlıdır (7,8).

Bu yazı ateşli hastalık sonrasında gelişen hipotoni ve koreotetoid hareketleri, beyin MRG'de sylvian fissürlerde genişleme, bazal ganglion tutulumu ve iki tarafli temporal araknoid kist varlığını

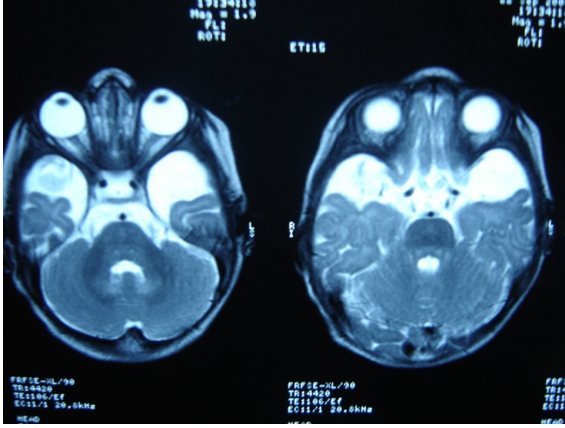
vakalarda nadir görülmesi ve iki tarafli temporal araknoid kist saptanan vakalarda GA-1 düşünülmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla yayınlanmıştır.

Vaka Sunumu

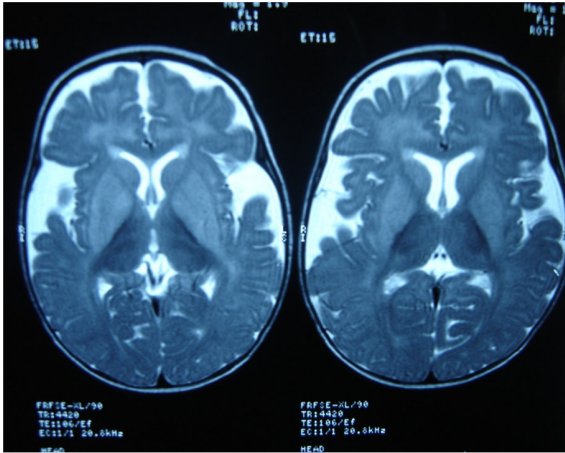
Öncesinde hiçbir yakınması olmayan 8 aylık kız hasta, geçirdiği ateşli hastalık sonrasında başlayan konvülsiyon, gevşeklik, ellerinde ve kollarında anormal hareketlerin varlığı şikayetleriyle ile polikliniğe getirildi. Prenatal ve natal özgeçmişinde özellik yoktu. Üç aylıkken başını dik tutabildiği, 4-5 aylıkken annesini tanıdığı ve gülmüsediği, desteksiz oturmayı başaramadığı öğrenildi. Soy geçmişinde özellik bulunmadı. Fizik incelemede bilincinin açık olduğu, obje takibinin olduğu, ancak çevreye ilgisinin az olduğu gözlendi. Baş kontrolü olmayan hastada yaygın hipotoni ve koreotetoz saptandı. Aşıl klonusu negatif bulundu. Baş çevresi 45 cm (90. persentil), boyu 69 cm (50-75. persentil), vücut ağırlığı 6500 gr (10. persentil) olarak ölçüldü. Diğer sistem muayeneleri normal bulundu.

Beyin MRG'de sylvian fissürlerde genişleme, her iki temporal lob anteriorunda araknoid kist varlığı (Şekil 1) ile nükleus kaudatus, putamen ve globus

pallidus tutulumu (Şekil 2) olan hastada glutarik asidüri tip 1 düşünüldü. İdrar ve kan aminoasitleri normal olan hastanın idrar organik asit incelemesinde glutarik asit (3484.20 mmol/mol kreatinin N: 0-14) artmış olarak bulundu. Kan gazı değerleri normal sınırlar içindeydi. Elektroensefalografik(EEG) incelemede epileptik aktiviteye rastlanmadı.



Şekil 1: T2 Ağırlıklı aksiyel MRG görüntülerinde temporal lob anterior kesimde iki taraflı araknoid kistler.



Şekil 2: T2 Ağırlıklı aksiyel MRG görüntülerinde; iki taraflı putamen, globus pallidus ve kaudat nukleusta sinyal artışı, bilateral silvian fissürde belirginleşme.

Klinik bulgular, MRG bulguları ve idrarda organik asit profili ile GA-1 tanısı konuldu. Lizin ve triptofandan kısıtlı diyet, karnitin, riboflavin ve multivitamin başlandı.

Tartışma

GA-1 ilk olarak 1975'te Goodman ve arkadaşları tarafından tanımlanmış organik asit metabolizma bozukluğudur (9). GA-1 otozomal resesif geçiş gösterir ve 19p13.2 numaralı kromozom üzerindeki glutaryl koenzimA dehidrogenaz genindeki mutasyon sonucu oluşur. Prevalansı, yenidoğan döneminde 1/100,000 olarak belirtilmiştir (10). Mutasyonların belirlenmesiyle prenatal tanısı mümkün olabilen hastalıkta erken tanı ile nörolojik bozulma önenebilmektedir.

Genellikle daha önceden sağlıklı çocuklarda enfeksiyöz hastalık, aşılama veya cerrahi girişimin tetiklediği ensefalopatik kriz hastalığa neden olabilmektedir (11). Bizim hastamızda da geçirdiği ateşli hastalık sonrası konvulsiyon, çevreye karşı ilgisizlik, psikomotor gelişimin duraklama ve gerilemesine ek olarak koreoatetoid hareketler ve hipotoni gözlenmiştir. Hastalarda baş çevresi büyüklüğü dikkati çeker. Hastamızın baş çevresinin diğer antropometrik ölçülere göre daha büyük olduğu dikkati çekmiştir. Makrosefali, intrauterin hayatta da belirgin olabilir. GA-1'de asidoz, ketoz, hipoglisemi, hiperamonyemi ve transaminaz artışı gibi diğer organik asidürilerde gözlenen gürültülü tablo oldukça nadirdir (12).

GA-1'de, görüntüleme bulguları, tanı için çok önemlidir. Silvian fissürlerde genişleme, bazal ganglionlarda; en sık putamen, daha az sıklıkla kaudat nükleus ve globus pallidumda olmak üzere bazal ganglionlarda tutulum ve T2 kesitlerde periventriküler ak maddede hiperintensiteler izlenir. Ak madde değişiklikleri hastalığın erken dönemlerinde görülmeyebilir. Myelinizasyon gecikmiştir (13). Hastalık ilerlediğinde bazal ganglionlarda atrofi ve kortikal sulkuslarda genişleme izlenebilir (5). Nadiren iki taraflı temporal araknoid kistler gözlenebilir (6). Araknoid kistler, iyi huylu gelişimsel boşluklardır ve genelde tek taraflıdır. İki taraflı araknoid kistler çok ender görülürler. Araknoid kist belirlenen 147 hastanın, sekiz tanesinde iki taraflı kistler belirlenmiş ve bunların iki tanesine GA-1 tanısı konulmuştur (6). Yüksel ve arkadaşlarının bildirdiği makrosefali ve iki taraflı temporal araknoid kisti olan vakaya da GA-1 tanısının konduğu bildirilmiştir (14). Makrosefali ile birlikte temporal bölgede kistik değişikliklerin olması, GA-1 için tipiktir, ancak özgül değildir (15). Hastamızda da silvian fissürlerde genişleme, bazal ganglion tutulumu ve iki taraflı araknoid kist varlığı GA-1 tanısını düşündürmüştür.

Biyokimyasal olarak idrarda glutarik asit, 3-hidroksi glutarik asit ve glutaryl karnitin artışı; azalmış plazma karnitini, lökosit ve

fibroblastlarda glutaril-koenzimA dehidrogenaz eksikliği veya yokluğu ile karakterizedir. Glutarik asitin idrarla atılımının çok düşük veya aralıklı olduğu hastalarda lökosit ve fibroblastlarda glutaril-koenzimA dehidrogenaz enzim aktivitesinin ölçümü tanıda yardımcıdır (16). Klinik ve laboratuvar bulgularıyla GA-1 düşündüğümüz hastada idrarda organik asit analizinde glutarik asit düzeyinin çok artmış olması tanıyı desteklemiştir.

Glutarik asidürlü hastalarda nadiren nöbet geliştiği, ensefalopatik kriz sırasında çekilen EEG'de yavaşlama şeklinde farklılıklar görüldüğü bildirilmektedir (12). Yalnızoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yedi vakadan üçünde tespit edilen EEG'deki epileptiform aktivitenin altta yatan serebral işlev bozukluğuna bağlı olduğu ve özgün bir bulgu olmadığı vurgulanmıştır (17). Hastamızın EEG incelemesinde patoloji saptanmamıştır.

Akut epizotlarda dehidrasyonun, asidozun ve hipogliseminin tedavi edilmesi nörolojik sekellerin gelişimini önler. Glutaril-koenzimA dehidrogenazın kofaktörü olan riboflavin ve L-karnitin verilmesi kandaki glutarik asit seviyesini hızla düşürür; ancak klinik etkileri değişkendir. Hastanın yaşına göre düzenlenen lizin ve triptofandan fakir diyet hastalığın kontrol altına alınmasını sağlar. Doğum öncesi veya yenidoğan döneminde erken tanı konularak tedaviye başlanmasının ensefalopati ve nörolojik hasar gelişimini önlediği bildirilmiştir (18, 19).

Sonuç olarak, ateşli hastalık sonrası hipotoni, konvulsiyon, motor ve mental becerilerin kaybedilmesi, baş çevresinin büyüklüğü ve eşlik eden MRG bulguları olan vakalarda GA-1 tanısının öncelikli olarak düşünülmesi önerilir. Sunulan vaka iki taraflı serebral araknoid kist varlığının GA-1 vakalarında önemli bir radyolojik ipucu olabileceğini düşündürmüştür.

Kaynaklar

- 1- Twomey, Eileen EL, Naughten ER, et al. Neuroimaging findings in glutaric aciduria type 1. *Pediatr Radiol*, 2003; 33: 823-30.
- 2- 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 Genet* 1991; 41: 89-95.
- 3- Straus KA, Puffenberger EG, Robinson DL, 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.

- 4- Ozand PT, Gascon GG. Organic acidurias. *J Child Neurol* 1991; 6: 196-219.
- 5- Neumaier-Probst E, Harting I, Seitz A, et al. Neuroradiological findings in glutaric aciduria type 1 (glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency). *J Inher Metab Dis*, 2004; 27: 869-6.
- 6- Lutchterath 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.
- 7- Niiyama S, Koelker S, Degen I, et al. Acrodermatitis acidemica secondary to malnutrition in glutaric aciduria type 1. *Eur J Dermatol*, 2001; 11: 244-6.
- 8- Brandt NJ, Gregersen N, Christensen E, et al. Treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria). Experience with diet, riboflavin, and GABA analogue. *J Pediatr*, 1979; 94: 669-3.
- 9- Goodman SI, Markey SP, Moe PG, et al. Glutaric aciduria: a "new" disorder of aminoacid metabolism. *Biochem Med*, 1975; 12: 12-21.
- 10- Lindner M, Kolker S, Schulze A, et al. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis*, 2004;27:851-9.
- 11- Serarslan Y, Melek İ M, Sangün Ö, et al. Macrocephaly and bitemporal arachnoid cysts not associated with glutaric aciduria type I in a child. *Turkish Neurosurgery* 2008; 18:172-6.
- 12- Superti-Furga A, Hoffmann GF. Glutaric aciduria type 1 (glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency): advances and unanswered questions. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 821-8.
- 13- Altman NR, Rovira MJ, Bauer M. Glutaric aciduria type I: MR findings in two cases. *Am J Neuroradiol* 199;12: 966-8.
- 14- Yüksel D, Şahin M, Gürer Y. İki taraflı temporal araknoid kistler ve glutarik asidüri tip 1. *Türk Ped Arş*. 2008; 43: 102-4.
- 15- Forstner R, Hoffmann GF, Gassner I, et al. Glutaric aciduria type I: Ultrasonographic demonstration of early signs. *Pediatr Radiol*, 1999; 29: 138-43.
- 16- Christensen E. A fibroblast glutaryl-CoA dehydrogenase assay using detritiation of 3H-labelled glutaryl-CoA: application in the genotyping of the glutaryl-CoA dehydrogenase locus. *Clin Chim Acta*, 1993; 220: 71-80.

- 17- Yalnızoğlu D, Sarı N, Turanlı G, ve ark. Neurophysiologic features in glutaric aciduria type 1. Turk J Pediatr, 2005; 47: 153-8.
- 18- 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; 39-42.
- 19- Superti-Furga A. Glutaric aciduria type 1 and neonatal screening: time to proceed with caution. Eur J Pediatr, 2003; 162: 17- 20.