

**L-2-hidroksi glutarik asidüri****L-2-hydroxyglutaric aciduria**Kömür M<sup>1</sup> Balcı S<sup>2</sup> Kursel O<sup>2</sup> Okuyaz Ç<sup>1</sup><sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye**Özet**

L-2-hidroksiglutarik asidüri; nadir görülen, otozomal resesif kalıtılan, merkezi sinir sistemini etkileyen nörometabolik bir hastalıktır. Hastalık zeka geriliği, davranış bozukluğu, ataksik yürüyüş, epileptik nöbetler ve makrosefali ile karakterizedir. Beyin manyetik rezonans görüntüleme, simetrik bazal ganglion, subkortikal beyaz cevher ve nükleus dentatus tutulumu vardır. Tanı idrar, plazma veya beyin omurilik sıvısında artmış 2- hidroksi glutarik asit düzeyinin gösterilmesi ile tanı konulur. Bu yazıda, davranış bozukluğu, havale geçirme ve okulda başarısızlık şikayetleri olan, L-2 hidroksi glutarik asidüri tanısı konulan 9 yaşında bir erkek olgu, hastalığın çok nadir görülmesi ve yeni tedavi yaklaşımlarının tartışılması amacıyla sunulmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** L-2-hidroksiglutarik asidüri, makrosefali, çocuk.

**Summary**

*L-2-hydroxyglutaric aciduria is a rare, autosomal recessive inherited neurometabolic disease affecting the central nervous system. The disease is characterized by mental retardation, behavior disorder, ataxia, epileptic seizures and macrocephaly. Brain magnetic resonance imaging reveals alterations in the bilateral symmetric basal ganglia, subcortical white matter and dentat nuclei. Diagnosis is confirmed by increased levels of L-2-hydroxyglutaric acid in urine, plasma or cerebrospinal fluid. In this report, a 9-year-old boy presented with behavior disorder, seizure, and failure in school performance and was diagnosed with L-2-hydroxyglutaric aciduria. This report discusses this rare disease and new therapeutic approaches.*

**Key Words:** L-2-hydroxyglutaric aciduria, macrocephaly, child.

**Giriş**

L-2-hidroksiglutarik asidüri (L-2 HGA) ilk kez Duran ve arkadaşları tarafından tanımlanan nadir görülen bir organik asidürüdür (1). Otozomal resesif kalıttır. Hastalık hafif zeka geriliği, epilepsi, davranış bozukluğu, ataksik yürüyüş, piramidal ve ekstrapiramidal bulgularla karakterizedir. Hastalık süt çocukluğu döneminden itibaren bulgu verebileceği gibi geç erişkinlik dönemine kadar sessiz kalabilir. Nörogörüntüleme bazal gangliyonlar (putamen, kaudat nükleus ve globus pallidus), 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 hidroksi glutarik asit (2 HGA) düzeyinin saptanması ile konulur (2).

Bu yazıda, 9 yaşında davranış bozukluğu, havale geçirme ve okulda başarısızlık şikayetleri ile polikliniğimize başvuran ve L-2 HGA tanısı konulan bir olgu, hastalığın çok nadir görülmesi ve yeni tedavi yaklaşımlarının gözden geçirilmesi amacıyla sunulmuştur.

**Olgu Sunumu**

9 yaşında erkek hasta havale geçirme, öğrenme güçlüğü, okulda başarısızlık ve arkadaşlarıyla geçimsizlik şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Arkadaşları ile geçimsizlik ve derslerde başarısızlık şikayetlerinin 7 yaşında okula başladıktan sonra fark edildiği öğrenildi. Özgeçmişinden yaşamın ilk yılından itibaren mental-motor gelişiminin yaşitlarına göre geri olduğu, 2 yaşında yürümeye başladığı, 4 yaşında afebril

Yazışma Adresi: Mustafa KÖMÜR

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 02.04.2010 Kabul Tarihi:14.09.2010

nöbet geçirdiği ve antiepileptik ilaç (sodyum valproat) kullandığı öğrenildi. Soy geçmişinde anne ve baba arasında 3. dereceden akrabalık mevcuttu. Sağlıklı 2 kardeşi vardı. Fizik muayenesinde baş çevresi 56.5cm (>98p), boy 130cm (25-50p), vücut ağırlığı 33 kg (75-90p) idi. Makrosefali görünümündeydi. Nörolojik muayenesinde serebellar testlerde ardışık hareketlerde beceriksizlik, intensiyonel tremor, hiperaktif derin tendon refleksleri, bilateral babinski refleksi ve klonus pozitifliği tespit edildi.

Laboratuvarında tetkiklerinden hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve rutin idrar analizi normaldi. Bakılan idrar organik asit analizinde 2-HGA atılımında artış (9806 mmol/mol kreatinin; N:5-26.8) saptandı.

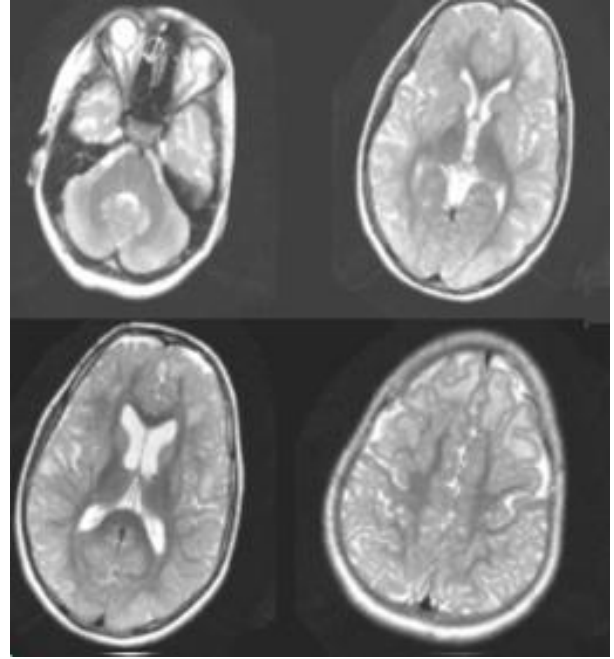
Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bilateral dentat nükleus posterior kesimlerinde T2A ve FLAIR kesitlerde hiperintens lezyonlar izlendi. Bilateral globus palliduslarda ve frontal lob subkortikal beyaz cevherlerde T2A ve FLAIR sinyal artışları mevcuttu. Bilateral frontal lob subkortikal beyaz cevher intensite artışları vertekse kadar uzanmaktaydı (Resim-1).

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. Kliniğimizde 2 yıldır takipte olan hastanın klinik bulgularında bir kötüleşme gözlenmedi.

### Tartışma

L-2 HGA, mental-motor gelişimde gecikme, epileptik nöbetler, makrosefali, hafif piramidal ve ekstrapiramidal belirtiler, ataksik yürüyüş ve davranış bozukluğu ile karakterize nörodejeneratif metabolik bir hastalıktır. Klinik bulgular hastalığa özgün değildir. Febril ve afebril nöbetler sık görülmektedir. Mental-motor gelişimi yaşlarına göre geri olan olgumuzda 4 yaşında iken afebril tarzda nöbet geçirme öyküsü vardı. Hastaların yarısında makrosefali görülebilir ve ilk bulgu olabilir. Olgumuzda da makrosefali (baş çevresi >98p) mevcuttu. Hastalığın klinik bulguları süt çocukluğu döneminden, 50'li yaşlara kadar her yaşta başlayabilir. Hastalık yavaş ilerler ve kronik seyir gösterir. Ayrıca diğer organik asidemilerden farklı olarak akut metabolik ataklar görülmez. Akut metabolik atakların görülmemesi ve geniş yaş dağılımı tanı koymayı zorlaştıran bir başka faktördür (3,4). Bizim olgumuzda da akut metabolik atak gözlenmemiştir.

Hastalığın görüntüleme bulguları özgündür. Çalışmalarda bilateral subkortikal beyaz cevher, bazal ganglion ve dentat nükleus tutulumu görülmektedir. Beyaz cevher tutulumunun merkezden periferik doğru olması diğer lökodistrofilerden ayırımında kullanılabilir. Hastalığın görüntüleme bulguları ile hastalığın şiddeti arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (2,5). Olgumuzdaki beyin MRG bulguları literatürle uyumlu idi (Resim-1).



**Resim-1.** T2A ve FLAIR kesitlerde bilateral globus pallidus, dentat nükleus ve frontal lob subkortikal beyaz cevherde hiperintens lezyonlar.

Hastalıkta kesin tanı, idrarda artan 2 HGA düzeyinin saptanması ile konulur. BOS ve plazmada da artış saptanabilir. Kan aminoasit kromatografisi ile lizin seviyesinde artış görülmüştür. İdrar gaz kromatografisi-kütle spektrometresi ile 2 HGA düzeyi artmış olarak bulunur (6). Olgumuzun idrar 2 HGA atılımında artış (9806 mmol/mol kreatinin; N:5-26.8) saptandı. 2 HGA'nın iki izoformu (D ve L) vardır. İdrar organik asit sonucu ile D-L izoform ayırımı yapılamaz. D-2 hidroksi glutarik asidüri erken infantil ensefalopati, belirgin gelişme geriliği, ağır hipotoni gibi daha ağır klinik seyir gösterir. Beyin MRG'de lateral ventriküllerde genişleme ve subependimal kistler görülür (2). L-2 HGA'de ise klinik bulgular yenidoğan dönemden, 50'li yaşlara kadar her yaşta başlayabilir ve daha yavaş seyir gösterir (4). Olgumuza D-L izoform ayırımı klinik ve görüntüleme bulgularına göre yapılarak L-2 HGA tanısı konuldu.

Hastalığın ayırıcı tanısında, makrosefalinin görüldüğü Canavan hastalığı, Glutarik asidüri tip-1 ve Alexander hastalığı düşünülmelidir. Hastamızın klinik, laboratuvar ve nörogörüntüleme bulgularıyla bu hastalıklardan uzaklaşıldı.

Hastalığın şu ana kadar tespit edilen spesifik bir tedavisi yoktur. Nöbetler için antiepileptik tedaviler, hareket bozuklukları için fizik tedavi ve rehabilitasyon gibi nonspesifik tedaviler uygulanmaktadır (4). Ayrıca son yıllarda L-karnitin, riboflavin ve flavin adenin dinükleotid sodyum (FAD sodyum) tedavileri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Samuraki ve arkadaşlarının çalışmasında

L-karnitin ve FAD sodyum ile hastanın klinik bulgularında gerileme olduğu tespit edilmiştir. 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 (7). Yılmaz tarafından yayınlanan bir yazıda, L-2 HGA'lı bir hastada günlük 100 mg riboflavin tedavisi ile idrar 2 HGA atılımının azaldığı saptanmıştır (8). Bu nedenlerle hastamıza 100 mg/kg/gün L-karnitin ve 100 mg/gün riboflavin tedavisi başlandı.

Tarafımızdan takibi yapılmaktadır. Klinik durumunda bir kötüye gidiş gözlemlenmedi.

Sonuç olarak; L-2 HGA 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 nörogörüntüleme ve uygun hastalarda idrar organik asid kromatografisi gibi ileri araştırmalar yapılmalıdır.

#### 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. 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.
3. Topçu M, Aydın OF, Yalçinkaya C, et al. L-2-hydroxyglutaric aciduria: A report of 29 patients. Turk J Pediatr 2005;47(1):1-7.
4. Kaya Ü, Güzeş EA, Aydın K, Energin M. L-2 Hidroksi Glutarik Asidüri: İki Olgu Sunumu. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007;16:126-9.
5. Seijo-Martínez M, Navarro C, Castro del Río M, et al. L-2-hydroxyglutaric aciduria: Clinical, neuroimaging, and neuropathological findings. Arch Neurol 2005;62(4):666-70.
6. Barbot C, Fineza I, Diogo L, et al. L-2-hydroxyglutaric aciduria: Clinical, biochemical and magnetic resonance imaging in six Portuguese pediatric patients. Brain Dev 1997;19(4):268-73.
7. Samuraki M, Komai K, Hasegawa Y, et al. A successfully treated adult patient with L-2-hydroxyglutaric aciduria. Neurology 2008;70(13):1051-2.
8. Yılmaz K. Riboflavin treatment in a case with L-2-hydroxyglutaric aciduria. Eur J Paediatr Neurol 2009;13(1):57-60.