



L-2-hidroksiglutarik asidüri hastalarında klinik, nöroradyolojik ve genetik bulguların değerlendirilmesi

Evaluation of clinical, neuroradiologic, and genotypic features of patients with L-2-hydroxyglutaric aciduria

¹Tanyel Zübarioğlu¹, ²Cengiz Yalçınkaya², ³Çiğdem Oruç³, ⁴Ertuğrul Kıyıkım¹, ⁵Mehmet Şerif Cansever⁴, ⁶Alper Gezdirci⁵, ⁷Gözde Yeşil⁶, ⁸Ece Öge Enver¹, ⁹Çiğdem Aktuğlu Zeybek¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Merkez Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁶Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Bu konuda bilinenler

L-2-hidroksiglutarik asidüri, çocukluk çağından itibaren başlayan gelişimsel ve kognitif gerilik, nöbetler, davranışsal sorunlar ile ilerleyici se-rebellar ataksi, piramidal ve ekstrapiramidal sistem bulguları ile seyreden bir nörometabolik hastalıktır. Başlangıç klinik bulgularının özgül olmaması sıklıkla tanısal gecikmeye yol açmaktadır. Hastalığa ait nörogörüntüleme bulguları oldukça özgül olup, dizinde bildirilen hastaların tümünde subkortikal ak madde tutulumu bildirilmiştir.

Çalışmanın katkısı

Klinik bulguların çeşitliliği açısından dizin ile uyumlu olan çalışmamızda farklı olarak çok az sayıdaki çalışmada bildirilmiş olan tanısal gecikme süresi ortalama 9,95±7,78 yıl saptanmıştır. Dizinden farklı olarak serebellar bulgulara ek olarak piramidal sistem bulguları da baskın patolojik fizik bakı bulguları içerisinde yer almıştır. Çalışmamızdaki olguların birinde ak madde tutulumunun eşlik etmediği izole bazal gangliyon tutulumu saptanmıştır. Bu belirtilen radyolojik görünüm daha önce yayınlanan çalışmalardaki LZHGGA olgularında bildirilmemiştir.

Öz

Amaç: L-2-hidroksiglutarik asidüri; L-2-hidroksiglutarat dehidrogenaz enzimindeki yetersizlik sonucu gelişen, yavaş seyirli bir nörometabolik hastalıktır. Çalışmamızda kliniğimizde izlenen L-2-hidroksiglutarik asidüri olgularının, klinik, nöroradyolojik ve genotipik özelliklerinin tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya L-2-hidroksiglutarik asidüri tanıılı 25 olgu alındı. Olgulara ait demografik veriler, klinik belirti ve bulgular, görüntüleme bulguları ile genetik analiz sonuçları geriye dönük değerlendirildi.

Bulgular: Olguların ortalama tanı yaşı 12,09±8,02 idi. İlk yakınmaları ortalama 39,47±29,96 ayda başlamıştı ve ortalama 9,95±7,78 yıllık tanısal ge-

Abstract

Aim: L-2-hydroxyglutaric aciduria is a slowly progressive neurometabolic disorder caused by an enzymatic deficiency of L-2-hydroxyglutarate dehydrogenase. Here, we aimed to evaluate the clinical, neuroradiologic, and genotypic characteristics of patients with L-2-hydroxyglutaric aciduria who were followed in our outpatient clinic.

Material and Methods: Twenty-five patients with L-2-hydroxyglutaric aciduria were enrolled in the study. Data regarding demographic, clinical, and neuroradiologic findings and molecular analysis were evaluated retrospectively.

Results: The mean age of patients at the time of diagnosis was 12.09±8.02 years, whereas the mean age at the time of the first symp-

Devamı ➔

Cite this article as: Zübarioğlu T, Yalçınkaya C, Oruç Ç, et al. Evaluation of clinical, neuroradiologic, and genotypic features of patients with L-2-hydroxyglutaric aciduria. Turk Pediatr Ars 2020; 55(3): 290–8.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Tanyel Zübarioğlu E-posta/E-mail: tanyel0554@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 05.09.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 09.12.2019

©Telif Hakkı 2020 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.14744/TurkPediatrArs.2019.06926

OPEN ACCESS This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



çikme saptandı. Gelişimsel gerilik, okul başarısında azalma ve nöbetler en sık görülen ilk başvuru yakınmaları iken hastalığın seyirinde davranış sorunları ve nöbetlerin öne çıktığı görüldü. Belirtili olguların tümünde, tanı anında zekâ geriliği ve en az bir patolojik serebellar fizik bakı bulgusu saptandı. Üç olguda beyin tümörü gelişti. Subkortikal ak madde değişiklikleri ile serebellar dentat nükleus tutulumu en sık görülen görüntüleme bulgularıydı. Bir olguda ak madde tutulumu olmayıp, izole bazal gangliyon tutulumu vardı. Benzer genotipik özelliklere sahip olan olgular, farklı klinik ve radyolojik bulgulara sahipti.

Çıkarımlar: Klinik bulguların erken yaşlarda ortaya çıkmasına karşın, L-2-hidroksiglutarik asidüri olgularında ortalama 10 yıllık tanınasal gecikme yaşanmaktadır. Erken yaşta beyin tümörü saptanan olgularda, zekâ geriliğine eşlik eden gelişimsel gecikme, serebellar ya/ya da piramidal bulguların varlığında ve otizm spektrumu bozukluğundan psikoza uzanan geniş spektrumdaki davranış bulgularının varlığında L-2-hidroksiglutarik asidüri ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Tanılı olgularda yeni başlayan baş ağrısı, kulak çınlaması, bilinç düzeyi değişikliği ve karakter değiştiren nöbet, malignite gelişimi açısından uyarıcı olmalıdır. Özgül nöroradyolojik bulguların tanınması, olguların daha erken tanı almasını sağlayabilir.

Anahtar sözcükler: Beyin manyetik rezonans görüntülemesi, L2HGDH, L-2-hidroksiglutarik asidüri, subkortikal ak madde

toms was 39.47±29.96 months. Diagnostic delay was found as 9.95±7.78 years. Developmental delay, decrease in school success, and seizures were the most common initial symptoms; however, behavioral problems and seizures became more prominent in the disease course. At the time of diagnosis, mental retardation and at least one pathologic cerebellar finding were detected in all symptomatic patients. Three patients developed brain tumors. The most common neuroimaging findings were subcortical white matter changes and cerebellar dentate nucleus involvement. In one patient, there was only isolated basal ganglia involvement without white matter lesions. Patients with similar genotypic features exhibited different clinical and radiologic findings.

Conclusion: Although clinical symptoms appear early in L-2-hydroxyglutaric aciduria, there is approximately a ten-year delay in diagnosis. In subjects in whom brain tumor is detected in early childhood, L-2-hydroxyglutaric aciduria should be considered in the differential diagnosis in the presence of mental retardation accompanied by developmental delay, cerebellar and pyramidal findings, and behavior disorders in a wide spectrum ranging from autism spectrum disorder to psychosis. In patients with L-2-hydroxyglutaric aciduria, incipient headache, tinnitus, altered consciousness, and seizures can be indicative of brain tumors.

Keywords: Brain magnetic resonance imaging, L2HGDH, L-2-hydroxyglutaric aciduria, subcortical white matter

Giriş

L-2-hidroksiglutarik asidüri (L2HGA), L2HGDH genine ait homozigot ya da birleşik heterozigot mutasyonların yol açtığı L-2-hidroksiglutarat dehidrogenaz enzimidaki yetersizlik sonucu ortaya çıkan otozomal çekinik kalıtmı bir nörometabolik hastalıktır (1, 2). Hastalığın temel klinik bulgularını çocukluk çağında başlayan gelişimsel ve kognitif gerilik, febril ya/ya da afebril nöbetler, denge sorunları ve davranışsal sorunlar; patolojik fizik bakı bulgularını ise ilerleyici serebellar ataksi, piramidal ve ekstrapiramidal sistem bulguları ile makrosefali oluşturur. Akut metabolik dekompanzasyonun beklenmediği, hızlı nörolojik kötüleşmenin genellikle bildirilmediği hastalıkta başlangıç klinik bulgularının özgül olmaması sıklıkla tanının ergenlik ya da erişkin yaş döneminde konulmasına yol açmaktadır (2, 3). L-2-hidroksiglutarik asidüri hastalığının klinik seyirinde malin beyin tümörlerinin gelişimi de bildirilmiştir (4). Hastalığa özgü nöroradyolojik bulgular tanı koymayı kolaylaştırmaktadır. Sık görülen beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) bulgularını, özellikle subkortikal alanda belirgin olan simetrik ak madde tutulumu ile serebellar dentat nükleus tutulumu oluşturmaktadır. Farklı olgu serilerinde farklı oranlarda bildirilen globus pallidus, putamen ve kaudat çekirdek tutulumunun olduğu hastalıkta, ilerleyen evrelerde serebral ve serebellar atrofi radyolojik bulgulara eklenebilmektedir (5, 6). Kesin tanı vücut sıvılarında artmış L-2-hidroksiglutarik asidin gösterilmesi ya/ya da L2HGDH geninin moleküler analizi ile konular (1, 7). Az sayıda çalışmada riboflavin, karnitin ve flavin adenin dinükleotid (FAD) tedavilerinden kısmi yarar gören olgu bildiri yapılmış olsa da halen etkin tedavisi bulunmamaktadır (8, 9). Bu çalışmada, kliniğimiz tarafından izlenen L2HGA olgularına ait klinik, nöroradyolojik ve genotipik bulguların tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı tarafından L2HGA tanısı ile izlenen 25 olgu çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan olguların tümünde tanı kapiler elektroforez yöntemiyle idrarda artmış L-2-hidroksiglutarik asit düzeyinin gösterilmesi ya/ya da L2HGDH geninin moleküler analizi ile doğrulanmıştı. Düzenli izlemi olmayan olgular ile eksik verileri olan olgular çalışmaya alınmadı.

Olgulara ait tanı yaşı, cinsiyet, ailede akrabalık öyküsü gibi demografik veriler; ilk belirti yaşı, ilk başvuru yakınması, klinik bulgular, hastalık süresince gelişen beyin tümörleri, beyin MRG bulguları ile L2HGDH genine ait moleküler analiz sonuçları geriye dönük olarak kaydedildi.

Çalışmamız Helsinki deklarasyon prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışma için hastanemiz lokal etik kurulundan onay alındı (Haziran 2017- Karar no: 214159). Tüm olguların ailelerinden yazılı onam alındı.

Bulgular

L-2-hidroksiglutarik asidüri tanısıyla izlenen 25 olgu çalışmaya alındı. On beş olgu kız, on olgu erkekti. Yirmi üç olgunun ailesinde akrabalık öyküsü vardı. Sekiz ailede, birden fazla sayıda L2HGA tanılı kardeş olgu çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan iki olgunun L2HGA tanısı dışında spondiloküler sendrom tanısı da vardı (Olgu 12, 13).

Çalışmaya alınan olguların ortalama tanı yaşı 12,09±8,02'ydi. L-2-hidroksiglutarik asidüri hastalığı ile ilişkili olan ilk başvuru yakınmasının ortalama 39,47±29,96 ay olduğu olgularda ortalama 9,95±7,78 yıllık tanınasal gecikme vardı.

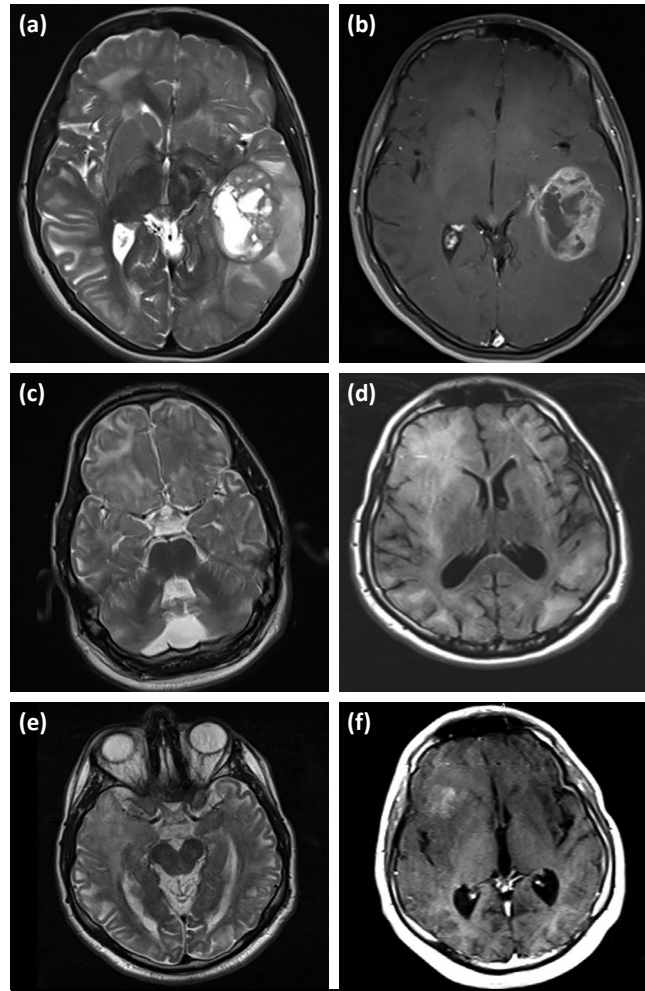
Klinik bulgular

En sık görülen başvuru yakınmaları gelişimsel gerilik (n=9), okul başarısında azalma (n=5) ile febril ya/ya da afebril nöbet (n=5) idi. Tanı konulduğu anda iki olgu belirtisizdi. Belirtisiz olgulardan ilki yaşamının altıncı ayında, ailenin ilk çocuğunda L2HGA tanısı olması nedeniyle yapılan aile taraması sonucu tanı almıştı (Olgu 12). Diğer olgunun prematüre doğum öyküsü olup, gelişimsel nöroloji tarafından bir yaşında istenen rutin beyin MRG'sinde L2HGA hastalığı açısından şüpheli radyolojik bulguların varlığı olgunun bu açıdan tetkik edilerek erken tanı alınmasına yol açmıştı (Olgu 14). İlk yakınmaların başlamasından tanı anına kadar olan hastalık süresinde nöbet varlığı (%48) ve davranış sorunları (%36) öne çıkan klinik bulgular olarak dikkat çekmekteydi. Davranışsal bulgular hastalığın tanısı ve seyri sırasında dokuz hastada saptanmıştı, bir hastada kliniğe başvuru yakınması otizm spektrum bozukluğu nedeniyle tetkik edilmesi idi (Olgu 21). Bir olgu atipik psikoz nedeniyle tıbbi tedavi alırken (Olgu 11), bir olgu da katatoni nedeniyle izlenmekte iken tanı almıştı (Olgu 20). Olguların tanı anındaki nörolojik fizik bakı bulguları değerlendirildiğinde, belirtili olguların tümünde çeşitli derecelerde zeka geriliği olduğu ve başta ataksi ya/ya da intansiyonel tremor olmak üzere en az bir serebellar bakı bulgusunun bulunduğu görüldü. On üç hastada spastisite, derin tendon refleksi canlılığı ve patolojik refleksi gibi piramidal sistem bulguları klinik tabloya eşlik ederken, atetoz ve distoni gibi ekstrapiramidal bulguların yalnızca dördünde saptandı.

Hastalığın seyri sırasında üç hastada beyin tümörü gelişti. Bunlara ait patolojik incelemeler; bir olguda evre 3 anaplastik ependimom (Olgu 6), bir olguda evre 2 astrositom (Olgu 11) ve bir olguda evre 3 anaplastik oligodendrogliom (Olgu 22) olarak tanımlandı. Olgulardan birinde var olan beyin tümörüne ait özgül nörolojik bulgu yoktu, kitle zeka geriliği ve serebellar bulguların tetkiki sırasında çekilen beyin MRG'si ile saptanmıştı (Olgu 6). Bir olgu tüm klinik bulguların ve patolojik fizik bakı bulgularının varlığına rağmen tanısız olup akut gelişen ensefalopati ve status epileptikus tablosu ile tanı almıştı (Olgu 11). Beyin tümörü gelişen son olgu ise L2HGA tanısı ile izlenmekteyken yeni başlayan şiddetli baş ağrısı yakınması malinite gelişimi açısından uyarıcı olmuştu (Olgu 22). Beyin tümörü gelişen iki hastaya ait patolojik beyin MR görüntüleri Şekil 1'de verilmiş, olgulara ait demografik, klinik ve genotipik bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Radyolojik bulgular

Çalışmaya alınan olguların tümünün beyin MR incelemesi vardı. En sık görülen radyolojik bulguların subkortikal ak madde değişiklikleri ile serebellar dentat nükleus tutulumu olduğu gözlemlendi. Ak madde tutulumunun yayılımı



Şekil 1. Beyin tümörü olan iki L2HGA hastasına ait beyin MRG bulguları; 1 (a, b): Olgu 6'ya ait beyin MRG bulguları; T2 ağırlıklı ve kontrastlı aksiyal kesitte sol hemisferde temporo-parietal bölgede, kistik komponenti olan, heterojen kontrast tutan, çevre dokulara bası yapan kitle 1 (c–e): Olgu 22'ye ait beyin MRG bulguları; 1 (c, d): T2 ve FLAIR 2011 tarihli aksiyal kesitlerde sağ frontal bölgede subkortikal ve derin ak maddede asimetric sinyal artışı, 1 (e, f): 2013 tarihli T2 aksiyal kesitte sağ temporal ve kontrastlı kesitte frontal bölgede, heterojen kontrast tutan, inferior temporal alana uzanan kitle

incelendiğinde subkortikal tutulum olguların %96'sında, derin ve periventriküler ak madde tutulumu ise sırasıyla olguların %84 ve %32'sinde saptandı. Gri madde değerlendirildiğinde 23 hastada dentat nükleus, 20 hastada globus pallidus, 10 hastada putamen, 10 hastada kaudat nükleus ve bir hastada talamus tutulumu görüldü. Olguların sadece ikisinde beyin sapı tutulumu bildirilirken tümünde serebellar ak madde korunmuştu. Serebral atrofisinin %72 oranında görüldüğü çalışmamızda vermiş atrofisinin ön planda olduğu serebellar atrofi %68 oranında idi.

Tablo 1. L2HGA olgularına ait demografik, klinik ve genotipik bulgular

Hasta	Aile	Cinsiyet	Bulguların başladığı yaş (ay)	Tanı yaşı (yıl)	Başlangıç yakınması	Zeka geriliği	Serebellar bulgular	Piramidal bulgular	Ekstrapiramidal bulgular	Nöbet	Konuşma bozukluğu	Gelişim basamaklarında gecikme	Davranış sorunları	Genetik analiz
1	F1	M	84	17.3	Okul başarısında azalma	+	+	-	-	-	-	-	-	p.Tyr123Cys (c.368A>G)
2	F1	F	84	14.6	Okul başarısında azalma	+	+	+	-	-	-	-	-	p.Tyr123Cys (c.368A>G)
3	F1	M	24	21.4	Gelişimsel gerilik	+	+	+	-	-	-	+	-	p.Tyr123Cys (c.368A>G)
4	F2	F	84	16.6	Okul başarısında azalma	+	+	-	-	+	+	-	-	p.Gly55Asp (c.164G>A)
5	F3	F	48	17.4	Dengesiz yürüme	+	+	+	-	-	-	-	+	p.Gly55Asp (c.164G>A)
6	F3	F	12	14.6	Afebril nöbet	+	+	-	-	+	-	-	-	p.Gly55Asp (c.164G>A)
7	F4	M	6	23.3	Gelişimsel gerilik	+	+	+	+	+	+	+	-	p.Gly55Asp (c.164G>A)
8	F4	F	6	21.1	Gelişimsel gerilik	+	+	+	+	+	+	+	-	p.Gly55Asp (c.164G>A)
9	F5	F	30	5.0	Febril nöbet	+	+	-	-	+	+	-	+	p.Arg335Ter (c.1003C>T)
10	F5	M	12	8.1	Febril nöbet	+	+	-	-	+	-	-	-	p.Arg335Ter (c.1003C>T)
11	F6	M	24	32.0	Gelişimsel gerilik	+	+	+	-	+	+	+	+	not performed
12	F7	F	Belirtisiz	0.6	Yok	-	-	-	-	-	-	-	-	p.Ile278Ser (c.883T>G)
13	F7	F	36	4.2	Gelişimsel gerilik	+	+	+	-	-	-	+	+	p.Ile278Ser (c.883T>G)
14	F8	M	Belirtisiz	1.0	Yok	-	-	-	-	-	-	-	-	p.Lys246= (c.738G>A)
15	F9	F	11	4.1	Dengesiz yürüme	+	+	-	+	-	-	-	+	p.Arg335Ter (c.1003C>T)
16	F10	F	7	20.0	Afebril nöbet	+	+	+	-	+	+	-	-	-
17	F11	M	60	8.8	Davranış sorunları	+	+	-	-	-	+	-	+	p.Met372Serfs (c.1115delT)
18	F12	F	30	7.9	Gelişimsel gerilik	+	+	+	-	-	+	+	-	p.Gly55Asp (c.164G>A)

Tablo 1 (devamı). L2HGA olgularına ait demografik, klinik ve genotipik bulgular

Hasta	Aile	Cinsiyet	Bulguların başladığı yaş (ay)	Tanı yaşı (yıl)	Başlangıç yakınması	Zeka geriliği	Serebellar bulgular	Piramidal bulgular	Ekstrapiramidal bulgular	Nöbet	Konuşma bozukluğu	Gelişim gecikme	Davranış sorunları	Genetik analiz
19	F12	F	10	7.4	Gelişimsel gerilik	+	+	+	-	◆	+	+	-	p.Gly55Asp (c.164G>A)
20	F13	M	6	6.5	Gelişimsel gerilik	+	+	+	+	◆	+	+	+	p.Met372Serfs (c.1115delT)
21	F13	M	48	0.1	Davranış sorunları	+	+	-	-	-	+	-	+	p.Met372Serfs (c.1115delT)
22	F14	M	48	12.6	Febril nöbet	+	+	+	-	◆	+	+	-	p.His98Tyr (c.292C>T)
23	F14	M	84	14.8	Okul başarısında azalma	+	+	+	-	-	+	-	-	p.His98Tyr (c.292C>T)
24	F15	F	70	7.9	Dengesiz yürüme	+	+	-	-	-	+	-	-	p.Arg27X (c.829C>T)
25	F16	F	84	15.0	Okul başarısında azalma	+	+	-	-	◆	-	-	+	p.Gly55Asp (c.164G>A)

◆: Afebril nöbet; ◆: Febril nöbet

Tablo 2. L-2-hidroksiglutarik asidüri olgularının beyin MR görüntülerinde saptanan değişiklikler ve görülme sıklıkları (n=25)

	n	%
Ak madde değişiklikleri		
Subkortikal ak madde	24	96
Derin ak madde ^a	21	84
Periventriküler ak madde	8	32
Serebellar ak madde	-	-
Kapsula interna	10	40
Kapsula eksterna	19	76
Kapsula ekstrema	22	88
Korpus kallosum	3	12
Beyin sapı	2	8
Subkortikal kistler ^b	19	76
Gri madde değişiklikleri		
Globus pallidus	20	80
Kaudat nükleus	10	40
Putamen	10	40
Dentat nükleus	23	92
Talamus	1	4
Atrofi varlığı		
Serebral	18	72
Serebellar	17	68

a: Serebral hemisfer loblarına ait ak madde; b: Subkortikal ak madde içerisinde T1 ve FLAIR kesitlerde hipointens ak madde erime alanları ("rarefaction")

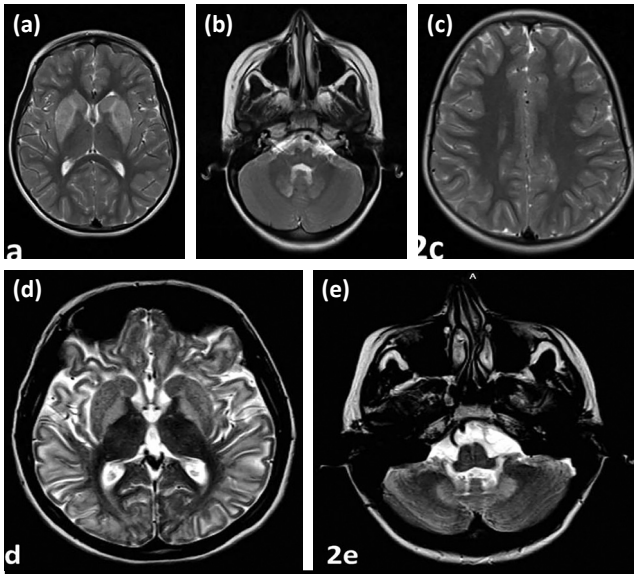
Tanı anında yakınmaların ve patolojik fizik bakı bulgularının varlığına karşın bir hastada ak madde tutulumu yoktu. Beyin MRG bulgularını izole globus pallidus, kaudat nükleus, putamen ve dentat nükleus tutulumu oluşturmaktaydı (Olgu 13).

Beyin tümörü gelişimi bildirilen 22 numaralı olgunun iki yıl önce çekilen MR görüntülemesi gözden geçirildiğinde malinitenin asimetrik ak madde tutulumunun olduğu alandan kaynaklandığı dikkati çekerken, tümör-lü diğer iki olguda böyle bir özellik dikkati çekmedi.

Olgulara ait farklı beyin MR görüntüleri Şekil 2'de verilmiş, radyolojik bulgular ana başlıklar halinde Tablo 2'de özetlenmiştir.

Genotipik bulgular

Yirmi dört hastada L2HGDH genine ait moleküler inceleme yapıldı. Moleküler analiz yapılan olguların birinde mutasyon saptanamamakla birlikte ekzom l'e ait herhangi bir polimeraz zincir reaksiyonu ürünü oluşumu



Şekil 2. L2HGA olgularına ait farklı beyin MRG bulguları; 2 (a-c): Olgu 13'e ait beyin MRG bulguları; T2 aksial kesitlerde bilateral kaudat çekirdek, putamen ve dentat nukleuslarda sinyal artışı var iken ak madde değişikliği olmadığı görülmektedir; 2 (d, e): Olgu 16'ya ait beyin MRG bulguları; 2 (d): T2 aksiyal kesitte bilateral simetrik subkortikal ak madde ve globus palliduslarda belirgin bilateral bazal ganglionlarda sinyal artışı, 2 (e): T2 aksiyal kesitte bilateral dentat nükleuslarda sinyal artışı

da gözlenmedi. Hastalık ile uyumlu klinik ve radyolojik bulguların eşliğinde, kapiler elektroforez yöntemi ile belirgin olarak artmış L-2-hidroksiglutarik asit atılımının gösterildiği hastada; klinik tabloda homozigot bir delesyonun sorumlu olabileceği düşünüldü ancak MLPA (Çoklu Ligasyona Bağlı Prob Amplifikasyonu) yapılamadı (Olgu 16).

Moleküler analiz yapılan olgularda en sık görülen değişim, homozigot p.Gly55Asp (c.164G>A) değişimiydi. Akra-ba evliliğinin %92 olduğu çalışmamızda benzer genotipik bulgulara rağmen farklı klinik ve radyolojik bulguları olan kardeş olguların varlığı, genotip-fenotip ilişkisi olmadığı yönünde yorumlandı.

Tartışma

L-2-hidroksiglutarik asidüri, yavaş ilerleyici nörodejeneratif bulgularla seyreden bir doğumsal metabolizma hastalığıdır. Yaşamın erken döneminde başlayan gelişimsel gecikme ve kognitif gerilik yakınmalarına karşın belirti oluşturan piramidal ve ekstrapiramidal bulgular ile serebellar bulgular sıklıkla yaşamın ilk on yılından sonra kendisini gösterir (3). Başlangıç bulgularının özgün olmaması, tanısız gecikmeye yol açmakta; hatta bazı olgularda tanı ancak yaşamın ilerleyen yıllarında beyin tümörü gelişimi sonrası konulabilmektedir. Çalışmamızda sunulan

verilerin ışığında, L2HGA hastalığında tanısız gecikmenin önlenmesi amacıyla klinisyenlere yol gösterebilecek klinik bulgular yaşamın evrelerine göre sıralanmış, hastalıkla ilgili özgün nöroradyolojik bulgular vurgulanmış, tek bir merkeze ait genotipik veriler sunularak L2HGDH genine ait farklı mutasyonların hastalığın klinik seyri üzerinde etkisi olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmaya alındığı anda ortalama olgu yaşının 16,2 yıl olduğu 16 olgu ile yapılan bir çalışmada klinik bulgular görülme sıklığına göre gelişimsel gerilik, geçirilmiş nöbetlerin varlığı, konuşma bozukluğu ile denge bozuklukları olarak sıralanmıştır (10). Dört hastada makrosefali saptanmış, dört hastada hastalığın seyri sırasında beyin tümörü gelişimi kaydedilmiştir. Ortalama tanı yaşının sekiz yıl olduğu sekiz Türk olgu ile yapılan bir diğer çalışmada ise beyin tümörü gelişimi ya da makrosefali bildirilen olgu olmamış; olguların tümünde psikomotor gerilik olduğu belirtilmiştir (11). Nörolojik fizik bakı bulgularına göre olgular değerlendirildiğinde yedi olgunun ekstrapiramidal bulgularının, beş olgunun ise serebellar ataksisinin olduğu görülmüştür. Nöbet geçirme öyküsü olguların %50'sinde vardı. Altmış bir L2HGA hastasının değerlendirildiği bir çalışmada hastalığa ait ilk klinik yakınmanın başladığı yaş ortalama 2 yıl (0-7 yıl) olup kaydedilen ilk yakınmalar gelişimsel gerilik (%52), epilepsi (%42) ve ataksidir (%20). Olguların %48'inde makrosefali saptanmış, beyin tümörü gelişen olgu bildirilmemiştir (7). Yirmi dokuz L2HGA hastası ile yapılan bir diğer çalışmada ise belirtilerin başlangıç yaşı ortalama 8,2 yıl, ortalama tanı yaşı ise 13,4 yıl olarak belirlenmiş; 5,2 yıllık tanısız gecikme kaydedilmiştir (12). Nöbet geçirme sık görülen bir klinik bulgu olup patolojik fizik bakı bulgularına zekâ geriliğine eşlik eden serebellar bulguların hâkim olduğu gösterilmiştir. İzlem süreçleri hakkında da bilgi verilen bu çalışmada olguların 12 yaş dolaylarında serebellar bulguları göstermeye başladığı belirtilmiş, bir hastada distoni gelişmiştir. Bir hastada medulloblastom gözlenmiştir. Davranışsal bozukluklar L2HGA olgularında farklı sıklıklarda bildirilmiş olup (7, 10, 11), ergenlik öncesi dönemde dikkat eksikliği ve hiperaktivite gibi bulguların yerini ergenlik sonrası depresyon gibi duygu durum değişikliklerine bıraktığı görülmüştür (12). Son yıllarda otizm spektrumu bozukluğu ile getirilen olguların ayırıcı tanısında da L2HGA hastalığının akılda tutulması vurgulanmaktadır (13, 14). Klinik bulguların çeşitliliği açısından dizin ile uyumlu olan çalışmamızda ilk bulguların başlangıcından tanıya kadar ortalama 9,95±7,78 yıllık gecikme olduğu gösterilmiştir. Olgulardan birinde tüm klinik yakınmaların ve fizik bakı bulgularının daha önceden fark edilmiş olmasına karşın tanı, beyin tümörü gelişimine ikincil ensafalopati ve status epileptikus tablosunun yerleştiği 32 yaşa kadar gecikmiştir. Dizinden farklı olarak serebellar bulgulara ek olarak piramidal sistem

bulguları da baskın patolojik fizik bakı bulguları içerisinde yer almıştır. Hastalığa ait psikiyatrik bulguların otizm spektrum bozukluğundan atipik psikoza kadar değişiklik gösterebildiği bilinmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda özellikle erken çocukluk çağında zekâ geriliğine eşlik eden davranışsal bulguların varlığında LZHGA hastalığından şüphelenilmesinin tanısal gecikmeyi önleyebileceği vurgulanmıştır.

L-2 hidroksiglutarik asidüri olgularında beyin tümörleri, alta yatan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamakla birlikte dizinde daha önce bildirilmiştir (15). L-2-hidroksiglutarik asit düzeyinin onkogeneze üzerindeki etkisi sıkça tartışılmış ancak malinite gelişen ve gelişmeyen olgulardaki benzer idrar asit düzeyi göz önüne alındığında bu durum geçerliliğini koruyamamıştır. Ayrıca vücut sıvılarındaki asit düzeyinin beyin dokusundaki asit düzeyi ile de eş değer olmadığı düşünülmektedir. Hastalığın seyri sırasında gelişen demiyelinasyon ve remiyelinasyon süreçlerinde üretimi artan mitojenik etmenlerin varlığından ise diğer ak madde hastalıklarında benzer tümörlerin görülmemesinden dolayı uzaklaşmıştır. Son olarak LZHDGH genine ait bazı mutasyonlarda artan L-2-hidroksiglutarat birikiminin onkojenik etkili olabileceği üzerinde durulmaktadır (15). İki yüz doksan beş hastayı kapsayan bir dizin verisi derlemesinde; 14 hastada, 3–36 yaşlar arasında beyin tümörü geliştiği belirtilmiş ve farklı yaş aralıklarına göre farklı neoplazmaların sıklığının değiştiği gösterilmiştir. Yaşamın erken dönemlerinde medulloblastom gelişimi ön plandayken, 9–12 yaşlar arasında düşük dereceli supratentoriyal astrositom, ileri yaş döneminde ise yüksek dereceli gliom gelişim sıklığı artmıştır (9). Dokuz yaştan büyük olgularda gliom gelişiminin sıklığı artmıştır ve genellikle frontal ya da temporal alanda yerleşmektedirler (4). Dizinde sadece tek bir olguda LZHGA hastalığının seyriinde Wilms tümörü gelişimi bildirilmiş olup, hastalığın santral sinir sistemi dışındaki dokulardan kaynaklanan malinitelerle de ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (16). Çalışmamızda üç hastada beyin tümörü gelişmiş olup bu olgulardan biri LZHGA tanısı ile izlenirken şiddetli baş ağrısı, malinite açısından uyarıcı olmuştur ve görüntüleme tekrarı yapılmıştır. Bu hastaya ait geçmiş görüntülemelerde ak madde tutulumunun asimmetrik olması ve sonrasında gelişen neoplazmanın bu alandan kaynaklandığı göz önüne alınınca LZHGA tanılı olgularda yeni ortaya çıkan yakınmaların önemle dikkate alınması ve asimmetrik ak madde tutulum alanlarının ilerleyen dönemlerde malinite gelişimi açısından riskli olabileceği düşünülmelidir.

Beyin MRG bulguları, LZHGA hastalığı açısından oldukça özgün olup, farklı yakınmalarla yapılan görüntülemeler sonucunda tanıya ulaşılmasını sağlayabilmektedir. On

yedi olgu ile yapılan bir çalışmada, olguların tümünde frontotemporal ak madde tutulumu bildirilmiş olup, %94 olguda parietal, %88 olguda oksipital ak madde tutulumu vardır (6). Ak madde tutulumunun yayılımı incelendiğinde subkortikal tutulumun tabloya hakim olduğu görülmüş (%82,3), santral ve periventriküler ak madde tutulumu sırasıyla olguların %11,7 ve %5,9'unda saptanmıştır. Gri madde değerlendirildiğinde olguların tümünde dentat nükleus, %70,6'sında putamen, %58,8'inde globus pallidus, %35,2'sinde kaudat nükleus ve %17,6'sında talamus tutulumu bildirilmiştir. Olguların sadece birinde beyin sapı tutulumu bildirilirken tümünde korpus kallozum ve serebellar ak madde korunmuştur. Serebral atrofının %47,1 oranında görüldüğü çalışmada serebellar atrofi görülen olgularda ön planda vermiş atrofisi hakim olup %11,8 oranında saptanmıştır. Yalnızca bir olguda serebellar hemisferlerde atrofi vardır. Dizinde benzer MRG bulgularının bildirildiği farklı çalışmalar vardır (10, 12). Bildirilen verilerden farklı olarak hastalığın süresi ile radyolojik bulguların ilerlemesi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği 56 olgu ile yapılan başka bir çalışmada görüntülemenin yapıldığı ortalama yaş 11,9±8,5 yıl, ortalama hastalık süresi ise 9,2±8,1 yıldır. Dizinde benzer olarak tüm olgularda frontal alanda daha belirgin olmak üzere subkortikal ak madde tutulumu izlenmiş, gri maddede dentat nükleus (%98), kaudat nükleus (%100) ve putamen tutulumu (%100) dikkat çekmiştir. Artan hastalık süresinin nöroradyolojik bulgular üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde ise kısa süreli hastalıkta kaudat nükleus ve putamendeki dış kenarda belirgin olan tutulumun hastalık süresi uzadıkça tüm çekirdekte homojen bir yayılım gösterdiği görülmüştür. Yine artan hastalık süresi ile frontal alanda belirgin olan ak madde tutulumu yerini global bir ak madde tutulumuna bırakmıştır. Globus pallidus ve dentat nükleus tutulumu hastalığın erken dönemlerinde bile bulunmakta olup hastalığın ilerlemesi ile korele değildir. İstatistiksel olarak serebral ve serebellar atrofi ile hastalığın süresi arasındaki ilişki de anlamlı bulunmuştur (5). Çalışmamızdaki veriler radyolojik bulguların çeşitliliği açısından değerlendirildiğinde dizinle uyumludur. Ancak şimdiye kadar bildirilen olguların tümünde ak madde tutulumu vardır. Çalışmamızdaki olguların birinde ak madde tutulumunun eşlik etmediği izole bazal gangliyon tutulumu saptanmıştır. Bu belirtilen radyolojik görünüm daha önce yayınlanan çalışmalarda LZHGA olgularında bildirilmemiştir.

LZHGDH genine ait missense, nonsense, çerçeve kayması ve splice site mutasyonları bildirilmiştir (7, 17). Hastalık ile ilgili halen ispatlanmış bir genotip-fenotip ilişkisi olmayıp hastalığın patofizyolojisinin anlaşılması ve özellikle malin beyin tümörlerinin gelişim mekanizmalarının aydınlatılması için moleküler çalışmalara büyük gereksi-

nim vardır. Çalışmamızda da benzer genotipik bulgulara rağmen farklı klinik ve radyolojik bulguları olan kardeş olguların varlığı, genotip-fenotip ilişkisi olmadığı yönünde yorumlanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda sunulan verilerin ışığında, erken yaşta beyin tümörü saptanan olgularda, zekâ geriliğine eşlik eden gelişim basamaklarında gecikme, serebellar ya/ya da piramidal bulguların varlığında ve otizm spektrumu bozukluğundan psikoza uzanan geniş spektrumdaki davranış bulgularının varlığında LZHGHA hastalığı ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Tanılı olgularda yeni başlayan baş ağrısı, kulak çınlaması, bilinç düzeyi değişikliği ve karakter değiştiren nöbet yakınlığı malinite gelişimi açısından uyarıcı olmalı; radyolojik incelemelerde asimetrik ak madde tutulumu fark edildiğinde seri incelemelerde tümör gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Özgül nöroradyolojik bulguların akılda tutulmasının tanısız gecikmeyi önleyebileceği ve özellikle akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkelerde metabolik hastalıkların tanısı için aile taramasının önemi çalışmamızda vurgulanmıştır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma Helsinki deklarasyon prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Bu çalışma için etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Haziran 2017/No: 214159).

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı hastaların ailelerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - T.Z., C.Y., Ç.O., E.K., M.Ş.C., A.G., G.Y., E.Ö.E., Ç.A.Z.; Tasarım - T.Z., C.Y., Ç.O., E.K., M.Ş.C., A.G., G.Y., E.Ö.E., Ç.A.Z.; Denetleme - T.Z., C.Y., Ç.O., E.K., M.Ş.C., A.G., G.Y., E.Ö.E., Ç.A.Z.; Kaynaklar - T.Z., C.Y., E.K., Ç.A.Z.; Analiz ve/veya Yorum - T.Z., C.Y., A.G., G.Y.; Literatür Taraması - T.Z., Ç.O., M.Ş.C., E.Ö.E.; Yazıyı Yazan - T.Z., C.Y., Ç.O., E.K., Ç.A.Z.; Eleştirel İnceleme - C.Y., Ç.A.Z., E.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was obtained from the local ethics committee of Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Medical Faculty (June 2017/No: 214159).

Informed Consent: Written consent was obtained from the parents of all patients.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - T.Z., C.Y., Ç.O., E.K., M.Ş.C., A.G., G.Y., E.Ö.E., Ç.A.Z.; Design - T.Z., C.Y., Ç.O., E.K., M.Ş.C., A.G., G.Y., E.Ö.E., Ç.A.Z.; Supervision - T.Z., C.Y., Ç.O., E.K., M.Ş.C., A.G., G.Y., E.Ö.E., Ç.A.Z.; Funding - T.Z., C.Y., E.K., Ç.A.Z.; Analysis and/or Interpretation - T.Z., C.Y., A.G., G.Y.; Literature Review - T.Z., Ç.O., M.Ş.C., E.Ö.E.; Writing - T.Z., C.Y., Ç.O., E.K., Ç.A.Z.; Critical Review - C.Y., Ç.A.Z., E.K.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Van Schaftingen E, Rzem R, Veiga-da-Cunha M. L: -2-Hydroxyglutaric aciduria, a disorder of metabolite repair. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32: 135–42.
2. Kranendijk M, Struys EA, Salomons GS, Van der Knaap MS, Jakobs C. Progress in understanding 2-hydroxyglutaric acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 571–87.
3. Hoffmann GF, Kölker S. Cerebral organic acid disorders and other disorders of lysine catabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, editors. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 6th edition. Springer-Verlag, Heidelberg; 2016.p.333–48.
4. Patay Z, Mills JC, Löbel U, Lambert A, Sablauer A, Ellison DW. Cerebral neoplasms in L-2 hydroxyglutaric aciduria: 3 new cases and meta-analysis of literature data. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 940–43.
5. Steenweg ME, Salomons GS, Yapici Z, et al. L-2-Hydroxyglutaric aciduria: pattern of MR imaging abnormalities in 56 patients. *Radiology* 2009; 251: 856–65.
6. Fourati H, Ellouze E, Ahmadi M, et al. MRI features in 17 patients with l2 hydroxyglutaric aciduria. *Eur J Radiol Open* 2016; 3: 245–50.
7. Steenweg ME, Jakobs C, Errami A, et al. An overview of L-2-hydroxyglutarate dehydrogenase gene (L2HGDH) variants: a genotype-phenotype study. *Hum Mutat* 2010; 31: 380–90.
8. Samuraki M, Komai K, Hasegawa Y, et al. A successfully treated adult patient with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Neurology* 2008; 70: 1051–2.
9. Yilmaz K. Riboflavin treatment in a case with l-2-hydroxyglutaric aciduria. *Eur J Paediatr Neurol* 2009; 13: 57–60.
10. Faiyaz-Ul-Haque M, Al-Sayed MD, Faqeih E, et al. Clinical, neuroimaging, and genetic features of L-2-hydroxyglutaric aciduria in Arab kindreds. *Ann Saudi Med* 2014; 34: 107–14.
11. Canda E, Köse M, Yazıcı H, et al. Clinical, Neuroimaging, and Genetic Features of the Patients with L-2-Hydroxyg-

- lutaric Aciduria. *J Pediatr Res* 2018; 5: 39–43.
12. Topçu M, Aydın OF, Yalçinkaya C, et al. L-2-hydroxyglutaric aciduria: a report of 29 patients. *Turk J Pediatr* 2005; 47:1–7.
 13. Zafeiriou DI, Ververi A, Salomons GS, et al. L-2-Hydroxyglutaric aciduria presenting with severe autistic features. *Brain Dev* 2008; 30: 305–7.
 14. Kiykim E, Zeybek CA, Zubarioglu T, et al. Inherited metabolic disorders in Turkish patients with autism spectrum disorders. *Autism Res* 2016; 9: 217–23.
 15. Haliloglu G, Jobard F, Oguz KK, et al. L-2-hydroxyglutaric aciduria and brain tumors in children with mutations in the L2HGDH gene: neuroimaging findings. *Neuropediatrics* 2008; 39: 119–22.
 16. Rogers RE, Deberardinis RJ, Klesse LJ, Boriack RL, Margraf LR, Rakheja D. Wilms tumor in a child with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Pediatr Dev Pathol* 2010; 13: 408–11.
 17. Jellouli NK, Hadj Salem I, Ellouz E, et al. Founder effect confirmation of c.241A>G mutation in the L2HGDH gene and characterization of oxidative stress parameters in six Tunisian families with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *J Hum Genet* 2010; 59: 216–22.