

L-2-Hidroksi Glutarik Asidüri Tanılı Bir Ergende Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Eş Tanısı ve Atomoksetin Tedavisine Yanıt: Bir Olgu Sunumu

Çiğdem Yektaş¹, Ali Evren Tufan²

¹Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce - Türkiye
²Bolu İzzet Baysal Üniversitesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Bolu - Türkiye

ÖZET

L-2-hidroksi glutarik asidüri tanılı bir ergende dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu eş tanısı ve atomoksetin tedavisine yanıt: Bir olgu sunumu

L-2-hidroksi glutarik asidüri (L-2 HGA) nadir görülen, yavaş ilerleyen ve otozomal resesif kalıtılan nörodejeneratif metabolik bir hastalıktır. Hastalık mental retardasyon, davranış bozukluğu, ataksi, ekstrapiramidal bulgular ve epileptik nöbetlerle seyrederek. Tanı; idrar, plazma ya da serebrospinal sıvıda L-2-hidroksiglutarik asid yüksekliği ile konulur. Bu yazıda nöbetler, mental retardasyon, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) belirtileri, okul başarısında sorunlarla belirti veren ve L-2 HGA tanısı konulan 13 yaşında bir erkek hastadan bahsedilmiş olup nadir görülen bu hastalığa eşlik eden DEHB semptomlarına atomoksetin tedavi yanıtı tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Atomoksetin, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, L-2-hidroksi glutarik asidüri

ABSTRACT

Attention deficit hyperactivity disorder comorbidity in an adolescent diagnosed with L-2 hydroxyglutaric aciduria and response to atomoxetine treatment: a case report

L-2-hydroxyglutaric aciduria (L-2 HGA) is a rare, neurodegenerative, slowly progressing and autosomal recessively inherited metabolic disorder. The disease progresses with mental retardation, behavioral disorder, ataxia, extrapyramidal signs and epileptic seizures. Diagnosis is made by detection of increased levels of L-2-hydroxyglutaric acid in urine, plasma or cerebrospinal fluid. In this report, we presented a 13 year old male patient diagnosed with L-2 HGA and had seizures, intellectual disability, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms and failure in school performance. Here we discussed this rare disease with ADHD symptoms and the response to atomoxetine treatment.

Keywords: Atomoxetine, attention deficit hyperactivity disorder, L-2-hydroxyglutaric aciduria



Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Çiğdem Yektaş,
Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve
Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Konuralp Yerleşkesi, Merkez/Düzce, Türkiye

Telefon / Phone: +90-380-542-1416

Faks / Fax: +90-380-542-1302

Elektronik posta adresi / E-mail address:
drcigdemyektas@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
4 Kasım 2015 / November 4, 2015

İlk düzeltme öneri tarihi /
Date of the first revision letter:
23 Kasım 2015 / November 23, 2015

Kabul tarihi / Date of acceptance:
1 Aralık 2015 / December 1, 2015

GİRİŞ

L-2-hidroksi glutarik asidüri (L-2 HGA) ilk kez Duran ve arkadaşları (1) tarafından tanımlanmış, otozomal resesif geçişli, nadir görülen ve yavaş seyirli nörodejeneratif metabolik bir hastalıktır. Klinik tablo; psikomotor gelişim ve zeka geriliği, serebellar bulgular, bazal ganglionların tutulumuna bağlı ekstrapiramidal belirtiler ve nöbetlerden oluşur (2). Tanı; klinik belirtiler eşliğinde beyin görüntüleme bulguları ve serum, idrar

veya beyin omurilik sıvısında (BOS) artmış L-2-hidroksi glutarik asit düzeyinin saptanması ile konulur (3). Hastalar yeni doğan ve geç erişkin dönemde de klinik bulgu verebilmekle birlikte çoğunlukla geç çocukluk döneminde tanı alır. Beyinde hastalığa özgü başlıca tutulum alanları bazal ganglionlar (putamen, kaudat çekirdek, globus pallidus) ve dentat çekirdektir. Ayrıca subkortikal beyaz cevher tutulumu ve serebellar tutulum gözlemlenebilir (3). L-2 HGA'da diğer organik asidüri-lerden farklı olarak akut metabolik ataklar görülmez ve

beyin hasarı asidoz ya da elektrolit dengesizliği ile ilişkili değildir (4). Klinikte yaşamın ilk yıllarında hafif psikomotor gelişim gecikmesi ardından ilerleyici serebellar ataksi, dizartri ve bilişsel işlevlerde gerileme görülür. Piramidal ve ekstrapiramidal bulgular, afebril nöbet, makrocefali, gelişimde duraklama gibi ek bulgular tabloya eklenebilir. Nörolojik belirtiler öncesi davranış değişiklikleri, hiperaktivite, dikkat ve öğrenme sorunları gibi psikiyatrik tablolar görülebilir (5,6).

Bu yazıda ilk olarak dikkat ve öğrenme sorunları nedeniyle okul öncesi dönemde bir çocuk ergen psikiyatri birimince değerlendirilen ve yönlendirme sonrasında çocuk nöroloji tarafından L-2 HGA tanısı konulan bir ergen hasta sunulmuştur.

OLGU

13 yaşında erkek hasta “öğrenme ve dikkat sorunları” nedeniyle polikliniğimize getirilmiştir. Öyküden yaklaşık 5 yıldır bir dış merkezde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısıyla takip edildiği, yakınmalarına yönelik ilaç tedavisi kullandığı, ailenin şehir dışı takiplerinde zorlanması ve ulaşım kolaylığı nedeniyle polikliniğimize yönlendirildiği öğrenilmiştir.

Gelişim öyküsünde hastanın ilk çocuk olarak, sorunsuz bir gebelik sonrasında zamanında, normal spontan yolla ve 2500 gram ağırlığında dünyaya geldiği, 1.5 yaşında yürüdüğü, yaklaşık 2 yaşında konuşmaya başladığı, 5 yaşına kadar büyüme gelişme geriliği açısından ailenin zaman zaman çocuk hekimine başvurması haricinde sorunsuz bir çocukluk dönemi geçirdiği saptanmıştır. Soy geçmişinde, anne babanın sağ ve sağlıklı olduğu, ailede akrabalık öyküsü olmadığı ve hastanın 2 sağlıklı erkek kardeşi olduğu öğrenilmiştir.

Beş yaşındayken afebril konvülsiyonları başlayan hastanın bu dönemde altı kez nöbet geçirdiği ve nöbetleri açısından bir çocuk hekimi tarafından tedavi ve takibinin sürdürüldüğü belirlenmiştir. Anasınıfına altı yaşında başlayan ve öğretmenleri tarafından öğrenme ve dikkat sorunları nedeniyle önce rehberlik araştırma merkezine, buradan da bir dış merkezdeki çocuk ergen psikiyatri birimine yönlendirilen hastaya, yapılan değerlendirme sonucunda; “DEHB ve hafif derecede mental retardasyon” tanısı konularak

risperidon 1mg/gün ve kısa etkili metilfenidat 20mg/gün başlanmıştır. İlk başvuru sırasında yapılan değerlendirmede dikkat eksikliği ve motor hareketliliğin yanı sıra, yürüme ve konuşma güçlüğü, kalem tutarken zorlanma gibi dil, kaba ve ince motor becerilerle ilgili sorunları olduğu gözlemlendiğinden; ayrıntılı değerlendirme için Çocuk Nöroloji Birimine yönlendirilmiştir. Bu birimdeki değerlendirmesinde; kranial sinir ve duyu muayenesinin normal olduğu, alt ve üst ekstremitelerde ılımlı kas gücü kaybı ve distonisinin olduğu, derin tendon reflekslerinin normoaktif ve simetrik olduğu, topuk ve adımlama şeklinde yürüyüşte zorlandığı, geniş adımlarla ve ataksik yürüdüğü, serebellar bakısında dizartrik konuşma, intansiyonel tremor, dismetri ve disdiadokinezisinin olduğu saptanmıştır. Nörometabolik hastalık ayırıcı tanısı açısından bakılan biyokimyasal parametreler ve tiroid işlevleri normal olarak değerlendirilmiştir. Uyku ve uyanıklık EEG değerlendirmesinde; yaygın serebral disfonksiyon ve epileptik aktivite ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Kranial BT’de; periventriküler hipodansite, Kranial MRG’de; T2 sekanslarda bilateral serebral derin beyaz cevher ve subkortikal U liflerinde yaygın sinyal artışı görülmüştür. İdrar organik asit incelemesinde; normalin 10 katı kadar artmış 2-OH glutarik asit ve 2-OH glutarat lakton atılımı saptanmıştır. “L-2-hidroksi glutarik asidüri” tanısı konulan hastaya riboflavin, L-karnitin ve epileptik nöbetleri açısından Na valproat başlanmıştır. Çocuk nöroloji takiplerinde en son tedavisi, levitirasetam ve lamotrijin olarak düzenlenen ve ikili antiepileptik tedaviyle yaklaşık 5 yıldır nöbeti olmayan hastanın, beyin tümörü riski açısından çekilen kontrol kranial MRG’sinde; bazal ganglion, dentat nukleus ve serebellumda belirgin tutulum saptanmış olup riboflavin ve L-karnitin tedavilerine düzenli devam edilmektedir.

Hastanın kliniğimize başvurusu sonrasında yapılan psikiyatrik değerlendirmesinde; bilişsel becerilerinin yaşlarına göre geri olduğu, konuşmasının dizartrik olduğu, düşünce içeriğinde sorun olmadığı, duyu durumunun ötimik olduğu ve hastanın zeka düzeyine göre değerlendirildiğinde beklenenin üzerinde ve belirgin dikkat sorunları olduğu belirlenmiştir. Öykü ve ruhsal durum muayenesi DEHB ve hafif derecede mental retardasyon tanıları ile uyumlu bulunmuştur. Klinik

Global Derecelendirme Ölçeği'ne (KGI) göre hasta 5 (belirgin derecede hasta) puan, Turgay Yıkıcı Davranış Bozuklukları Belirti Tarama Ölçeği Dikkat Alt Testi'nden 22 puan almıştır. Başvuru sırasında halen kullanmakta olduğu metilfenidat 20mg/gün ve risperidon 1mg/gün tedavisinden yeterli fayda görmediği belirlenen hastanın tedavisi tedricen kesilerek atomoksetin 18mg/gün tedavisine geçilmiş ve izlem sürecinde klinik yanıtı göre atomoksetin dozu aşamalı olarak 40mg/güne yükseltilmiştir. Bir yıl süre ile atomoksetin 40mg/gün kullanan ve klinik olarak tedaviden belirgin fayda gören hastaya son yapılan değerlendirmede uygulanan KGI'ye göre hasta 3 (hafif derecede hasta) puan, Turgay Yıkıcı Davranış Bozuklukları Belirti Tarama Ölçeği Dikkat Alt Testi'nden ise 13 puan almıştır. Hastamız son bir yılda okuma ve yazma becerilerini kazanmış olup özel eğitimle birlikte örgün eğitime, özel alt sınıf 6. sınıf öğrencisi olarak devam etmektedir.

TARTIŞMA

Bu yazıda, L-2 HGA ve buna eşlik eden DEHB ve hafif derecede mental retardasyonu olan bir ergende atomoksetin tedavisi ve bu tedaviye yanıtı sunulmuştur. L-2 HGA'nın geç tanı alması ve nadir görülmesi, hastalık başlangıcında dikkat ve öğrenme sorunlarının eşlik edebilmesi, olgunun daha önce başlanmış olan metilfenidat ve risperidon tedavilerinden fayda görmemiş olması ve atomoksetin tedavisinden fayda görmüş olması nedeniyle sunulmaya değer olduğu düşünülmüştür.

Hastamızın klinik gidiş ve bulguları L-2 HGA tanısı ile uyumludur. Olgumuz afebril nöbetlerin başlamasından yaklaşık 2 yıl sonra kesin tanı almış olup, tanı öncesi bilişsel işlevlerde kayba bağlı öğrenme sorunları, dikkat eksikliği bulguları ve davranış değişiklikleri hastalığın ilk belirtileri olarak karşımıza çıkmıştır. Yazında da bizim olgumuzla uyumlu olarak hastalığın başlangıcında henüz nörolojik tablo yerleşmeden önce davranış değişiklikleri, aşırı konuşma, hiperaktivite, dikkat ve öğrenme sorunları gibi psikiyatrik belirtilerin görülebildiği ve kimi zaman bu belirtilerin hastalığın fark edilebilir ilk belirtileri olabileceği bildirilmiştir (7,2).

Kliniğimizde yapılan değerlendirmesinde;

irritabilitesi ve davranış sorunları belirgin olmayan ancak dikkat sorunları ön planda olan olgumuzun, tedaviye kısmi yanıt vermesi ve epileptik nöbet riski nedeniyle kullandığı metilfenidat ve risperidon kesilerek atomoksetin başlanmış ve klinik yanıtı göre kademe dozu artışı yapılmıştır. Yaklaşık bir yıllık takibin öncesi ve sonrasında yapılan değerlendirmede, hastamızın dikkat sorunlarının atomoksetin tedavisinden belirgin fayda gördüğü anlaşılmış ve tedaviye atomoksetin ile devam edilmesi kararı alınmıştır. Atomoksetin DEHB tedavisinde metilfenidatla birlikte ilk seçenek olarak kullanılan ajanlardan biri olup, özellikle metilfenidattan yeterli fayda görmeyen hastalarda ya da nöbet gibi riskli durumlarda tercih edilebilecek etkin bir ilaçtır (8). Bizim hastamızda da dikkat ve öğrenme sorunlarına metilfenidat yanıtının yetersiz olması nedeniyle atomoksetin tedavisine geçilmiş ve klinik açıdan belirgin fayda sağlanmıştır.

L-2 HGA klinik bulguları geç ortaya çıkan, yavaş seyirli ve bu nedenle geç tanı alan nörometabolik bir tablo olup hastalık öğrenme sorunları, dikkat sorunları ve davranış değişiklikleri ile kendini gösterebilmekte, kimi zaman bu hastalar bizim olgumuzda olduğu gibi bir çocuk ve ergen psikiyatrisi uzmanınca değerlendirilebilmektedir (7). Klinikte olağan bir gelişimsel süreci takiben, belli bir yaş döneminden sonra ortaya çıkan ve L-2 HGA'da olduğu gibi nörolojik belirtiler öncesinde ya da beraberinde aşırı hareketlilik, davranış değişiklikleri, dikkat ve öğrenme sorunları görülen hastalarda, altta yatan organik sebepler göz önünde bulundurulmalı ve nörolojik belirtilere yönelik ayrıntılı inceleme için bu hastalar mutlaka bir çocuk nöroloji hekimi tarafından değerlendirilmelidir. L-2 HGA'da, kesin tanı sonrası her ne kadar hastalığa yönelik spesifik bir tedavi olmasa da nörolojik belirtilerin ve santral sinir sistemi tutulumuna ilişkin bulguların (olası bir beyin tümörü gelişimi açısından) dikkatli izlemi, nöbet kontrolünün sağlanması, bizim olgumuzda olduğu gibi öğrenme ve dikkat sorunlarının altta yatan sebeplerinin bilinerek hastalık için en az risk oluşturacak uygun tedavinin verilmesi ve ailenin bu konuda doğru bilgilendirilmesinin hem çocuk hem de ailenin hastalıkla baş etme ve uyum becerilerini arttırması yönünde önem taşıdığı düşünülmektedir.

Katkı Kategorileri	Yazarın Adı
Ölğünün takibi	C.Y.
Literatür araştırması	C.Y.
Makalenin yazımı	C.Y.
Makalenin gözden geçirilerek revize edilmesi	A.T.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

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; 3:109-112. **[CrossRef]**
2. Zafeiriou DI, Ververi A, Salomons GS, Vargiami E, Haas D, Papadopoulou V, Kontopoulos E, Jakobs C. L-2 Hydroxyglutaric aciduria presenting with severe autistic features. Brain Dev 2008; 30:305-307. **[CrossRef]**
3. Moroni I, D'Incerti L, Farina L, Rimoldi M, Uziel G. Clinical, biochemical and neuroradiological findings in L-2-hydroxyglutaric aciduria. Neurol Sci 2000; 21:103-108. **[CrossRef]**
4. Kranendijk M, Struys EA, Salomons GS, Van der Knaap MS, Jakobs C. Progress in understanding 2-hydroxyglutaric acidurias. J Inherit Metab Dis 2012; 35:571-587. **[CrossRef]**
5. Muntau AC, Röschinger W, Merckenschlager A, van der Knaap MS, Jakobs C, Duran M, Hoffmann GF, Roscher AA. Combined D-2- and L-2-hydroxyglutaric aciduria with neonatal onset encephalopathy: a third biochemical variant of 2-hydroxyglutaric aciduria? Neuropediatrics 2000; 31:137-140. **[CrossRef]**
6. Seijo-Martinez M, Navarro C, Castro del Rio M, Vila O, Puig M, Ribes A, Butron M. L-2-hydroxyglutaric aciduria: clinical, neuroimaging, and neuropathological findings". Arch Neurol 2005; 62:666-670. **[CrossRef]**
7. Topçu M, Aydın OF, Yalçınkaya C, Haliloğlu G, Aysun S, Anlar B, Topaloğlu H, Turanlı G, Yalınzoğlu D, Kesimer M, Coşkun T. L-2-hydroxyglutaric aciduria: a report of 29 patients. Turk Journal of Pediatrics 2005; 47:1-7.
8. Ercan ES, Çetin-Çuhadaroğlu F, Motovalli-Mukaddes N, Yazgan Y. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde atomoksetin. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2009; 16:113-118. (Turkish)