

Çocuklarda komanın nadir bir nedeni: beta-ketotiyolaz (2-metilasetoasetil-koenzim A tiyolaz) eksikliği

A rare cause of coma in pediatric patients: beta-ketothiolase (2-methylacetoacetyl-Co A thiolase) deficiency

Ekrem Ünal, Eylem Atılgan Güzeş, Kürşad Aydın*, Ülkühan Kaya, Meltem Energin

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve *Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Özet

Beta-ketotiyolaz L-izolösin katabolizması ve keton cisimlerinin metabolizmasında yer alan bir enzimdir. 13 aylık kız hasta huzursuzluk, hızlı nefes alma şikayetlerinden 12 saat sonra hızla gelişen derin koma nedeniyle başvurdu. Ağır ketoasidoz ve hafif hiperamonyemi tespit edilen hastaya beta-ketotiyolaz eksikliği tanısı konuldu. Akut atak tedavisi yapılan olgu nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur. (*Türk Ped Arş 2007; 42: 77-9*)

Anahtar kelimeler: Beta-ketotiyolaz eksikliği, ketoasidoz, koma

Summary

Beta-ketothiolase deficiency is a rare inborn error of L-isoleucine catabolism and ketone body metabolism. We present a 13-month-old, girl with beta-ketothiolase deficiency who was admitted with rapidly progressive coma. Severe ketoacidosis and mild hyperammonemia was documented. This rare case was treated successfully during the acute episode. (*Turk Arch Ped 2007; 42: 77-9*)

Key words: Beta-ketothiolase deficiency, ketoacidosis, coma

Giriş

Beta-ketotiyolaz enzimi (2-metilasetoasetil-koenzim A tiyolaz), L-izolösin katabolizması ve keton cisimlerin metabolizmasında yer almaktadır. Otozomal çekinik (resesif) kalıtılan, beta-ketotiyolaz enziminin doğuştan eksikliği yaşamı tehdit eden komaya neden olabilir. Beta-ketotiyolaz eksikliği nadir görülen bir hastalık olup literatürde yaklaşık 50 olgu bildirilmiştir (1-12). Klinik olarak yenidoğan ve süt-çocukluğu döneminde beslenememe, kusma, ishal, letarji ve hayatı tehdit eden metabolik komaya neden olabilirken, bazı hastalarda erişkin döneme kadar sessiz seyredebilir (4). Bilinç durumu değişiklikleriyle ilişkili orta veya ağır derecede ketoasidoz, idrar organik asit dizininde; 2-metil 3-hidroksibütirik asit, tiğlilglisin, 2-metil asetoasetik asit ve 2-butanon seviyelerinde artış gözlenir (5).

Bu yazıda, ağır ketoasidoz ve koma tablosuyla başvuran ve beta-ketotiyolaz eksikliği tanısı alan olgu nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

Olgu

13 aylık kız hasta halsizlik, hızlı nefes alıp verme ve bu yakınmayı takiben 12 saat içinde hızlı gelişen şuur kaybı ve derin koma nedeniyle servisimize yatırıldı. Olgunun zekâ ve motor gelişim basamakları normal idi. Anne ve babası ikinci dereceden akraba olan hasta ailenin ilk çocuğu idi. Özgeçmiş ve soy geçmişinde benzer hastalık yoktu ve kullandığı herhangi bir ilaç saptanmadı.

Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 12,5 kg (97. persantilin üzerinde), boy 85 cm (97. persantilin üzerinde), baş çevresi 48 cm (97. persantilin üzerinde) olarak tespit edildi. Başvuru anında genel durumu kötü ve bilinci kapalı idi. "Kusmaull" tipi solunum vardı. Sinir sistemi muayenesinde her dört ekstremitede refleksler azalmıştı ve ağrılı uyaranlara yanıt alınmadı. Patolojik refleks ve meninks irritasyon bulguları saptanmadı.

Laboratuvar incelemelerinden idrar tetkikinde keton (+3) olarak tespit edildi. Tam kan sayımı, kan şekeri, kan elektrolitleri, böbrek ve karaciğer işlev testleri normal idi.

Amonyak 125 mcg/dl (31-123mcg/dl), laktat 9,5 mg/dl (6,3-18,9 mg/dl), kan gazında yüksek anyon açığı metabolik asidozla uyumlu olarak; pH 6,9, bikarbonat 4,1 mmol/L, pO₂ 100 mm Hg, pCO₂ 10 mm Hg, baz açığı -30 mmol/L, anyon açığı 28 olarak saptandı. Acil çekilen beyin tomografisi ve daha sonra çekilen beyin manyetik rezonans görüntülemesi normal olarak değerlendirildi. Hastadan atak anında kan idrar aminoasitleri ve idrar organik asit tetkikleri için örnekler alındı.

Metabolik asidozu olan hastaya uygun sıvı ve bikarbonat tedavisi uygulandı. İdrar ketonu 12 saat sonra kayboldu. Başvuru anından 36 saat sonra alınan kan gazı değerleri normal sınırlarda idi. Yatışının 48. saatindeki muayenesinde bilinç durumu ve diğer muayene bulguları düzeldi.

Atak sırasında alınan idrar organik asit değerlendirmesinde (gaz kromatografisi-kütle spektrometrisinde) beta-ketotiyolaz eksikliğiyle uyumlu olarak; 3-hidroksibütirik asit: 6474 mmol/mol kreatinin (0-11,1 mmol/mol kreatinin), 2-metil 3-hidroksibütirik asit: 113 mmol/mol kreatinin (3,2- 26,6 mmol/mol kreatinin) olarak saptandı (Tablo 1). Atak sırasında alınan spot kanda serbest açıl karnitin amino asit düzeyi, serbest karnitin ve amino asiti normal olarak bulunurken 3-hidroksi butiril karnitin: 1,45 µmol/L (0-0,5 µmol/L), 3-hidroksi izovaleril karnitin: 1,49 µmol/L (0-1 µmol/L), tiglil karnitin: 0,53 µmol/L (0-0,4 µmol/L) olarak saptandı.

Akut ataktan 15 gün sonra tekrarlanan idrar organik asit değerlendirmesinde beta-ketotiyolaz eksikliğini doğrulayacak şekilde 2-metil 3-hidroksibütirik asit: 365 mmol/mol kreatinin (3,2- 26,6 mmol/mol kreatinin), tiglil glisin: 131 mmol/mol kreatinin (normali: 0) olarak saptandı (Tablo 2). Ataktan 15 gün sonra alınan kanda serbest açıl karnitin ve amino asit düzeyi incelemesinde; 3-hidroksi butiril karnitin: 0,52 µmol/L (0-0,5 µmol/L), 3-hidroksi izovaleril karnitin: 1,59 µmol/L (0-1 µmol/L) olarak saptandı.

Hastaya proteinden kısıtlı diyet başlandı. Araya giren hastalıklarda doktor gözetimi altına girmesi ve gerekirse sıvı desteği verilmesi için ailesine bilgi verildi. Altı aylık yakın klinik gözleminde tekrar atak gözlenmedi, gelişim basamakları ve büyümesi normal sınırlar içinde seyreden olgu halen kliniğimizde izlenmektedir.

Tablo 1. Hastanın akut atak sırasındaki idrar organik asit bulguları

Organik asitler	İdrar (µmol/mol kreatinin)
3-OH bütirik asit	6474 (n: 0-11,1)
2-metil 3-OH bütirik asit	113 (n: 3,2-26,6)

Tablo 2. Akut ataktan 15 gün sonra idrar organik asit bulguları

Organik asitler	İdrar (µmol/mol kreatinin)
Tiglilglisin	131 (n: 0)
2-metil 3-OH bütirik asit	365 (n: 3,2-26,6)

Tartışma

Beta-ketotiyolaz eksikliği ilk olarak 1971 yılında Daum tarafından bildirilmiştir (6, 7). Beta-ketotiyolaz enzimi başlıca iki önemli metabolik yolakta rol oynar. Mitokondri içinde bulunan beta-ketotiyolaz (2-metil asetoasetil-koenzim A tiyolaz), L-izolösin yıkımında 2-metil asetoasetil-koenzim A'dan propiyonil-koenzim A oluşumunu geri dönüşümsüz şekilde katalize eder. Sitozolde bulunan asetoasetil-koenzim A ise keton cisimlerinin yıkımında iki adet asetil-koenzim A'dan asetoasetil-koenzim A oluşumunu geri dönüşümlü olarak katalize etmektedir.

Her iki enzimin doğuştan eksiklikleri ile ilgili birbirinden tamamen farklı iki hastalık bildirilmiştir. Sitozolde bulunan enzim eksikliği daha çok mevalonik asidemi benzeri ilerleyici gelişme geriliği, hipotoni ve koreatetoz ile ilişkilidir. Altıncı kromozomun uzun kolunda genetik bozukluk saptanmıştır. Mitokondride bulunan beta ketotiyolaz eksikliği ile ilgili genin 11. kromozomun uzun kolunda olduğu tespit edilmiştir (8).

Beta ketotiyolaz eksikliğinde klinik bulgular çok değişkendir. Yenidoğan ve sütçocukluğu döneminde beslenmeme, kusma, ishal, letarji ve yaşamı tehdit eden metabolik komaya neden olabilirken, bazı hastalarda erişkin döneme kadar sessiz seyredebilir (3, 4). Monastiri ve ark.'larının (3) bildirdiği dört olgudan ikisinde derin asidoz ve böbrek yetersizliği nedeniyle periton diyalizi gereksinimi olmuş ve iki olgu ölümlü sonuçlanmıştır. Bizim hastamız daha öncesinde tamamen yakınmasız olup, normal nöromotor gelişim özellikleri gösterirken hızlı gelişen derin koma tablosuyla kendini göstermiştir. Hastamızda saptanan dehidratasyon ve derin asidoz sıvı ve bikarbonat tedavisine iyi yanıt verdiği için periton diyalizine ihtiyaç duyulmamıştır. Beta-ketotiyolaz eksikliğinde glukoz metabolizması bozuklukları (hipoglisemi/hiperglisemi) görülebilir. Hastamızın ise başvuru anında ve yoğun bakım biriminde yattığı sürede kan şekeri normaldi.

Beta ketotiyolaz eksikliğinin akut atağında görülen klinik tablo salisilat zehirlenmesiyle karşılanabilir. Klinik bulguların benzerliğiyle beraber beta ketotiyolaz eksikliğinde görülen artmış serum asetat seviyesi salisilatın kolorimetrik ölçümünü etkileyebilir (8). Hastamızda salisilat alım öyküsü yoktu.

Hastalığın kesin tanısında deri fibroblastlarından ölçülen enzim etkinliğinde azalmanın gösterilmesi önemlidir. Ancak uygun klinik tabloya eşlik eden idrar organik asit tetkiki tanı için yeterlidir. Renom ve ark.'larının (9) bildirdiği olguda deri fibroblastlarında enzim etkinliği normal olarak bulunmuştur. Hastamızda deri fibroblastlarından enzim etkinliği teknik yetersizliklerden dolayı ölçülemedi. Bununla beraber beta-tiyolaz çalışma grubu tarafından yayınlanan çalışmada tanının, idrar organik asit analiziyle konulabileceği ve deri fibroblastları kültüründen enzim analizinin doğrulama için kullanıldığı bildirilmiştir (10). Gaz kromatografisi ve kütle spektrometresi ile idrarda 2-metil-3-hidroksibütirik asit, tiglilglisin ve 2-metilasetoasetatın

yüksek miktarda atılımı belirgindir (2,5). Hastamızın bu yöntemle bakılan idrarında 2-metil-3-hidroksibütirik asit ve tiglilglisin düzeyleri yüksekti.

Beta-ketotiyolaz eksikliğinin seyri iyi olup hastaların kan ve idrarında artmış metabolitler sürekli olarak saptanmasına rağmen tamamen yakınmasız olarak yaşamlarını sürdürebilirler. Sewell ve ark.'ları (11), sekiz yaşından itibaren beta-ketotiyolaz eksikliği tanısı ile izlenen ve 30 yaşında iken sorunsuz bir hamilelik ile bebek sahibi olan bir olgu bildirmişlerdir.

Akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde ataklar şeklinde bilinç değişikliği, metabolik asidoz, hiperketonemiye eşlik eden kan şekeri anormallikleri ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında beta-ketotiyolaz eksikliği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Fukao T, Yamaguschi S, Orii T, Hashimoto T. Molecular basis of β -ketothiolase deficiency: mutations and polymorphisms in the human mitochondrial acetoacetyl-coenzyme A thiolase gene. *Hum Mutat* 1995; 5: 113-20.
2. Sovik O. Mitochondrial 2-methylacetoacetyl-CoA thiolase deficiency: an inborn error of isoleucine and ketone body metabolism. *J Inher Metab Dis* 1993; 16: 46-54.
3. Monastiri K, Amri F, Limam K, Kaabachi N, Guediche M N. β -Ketothiolase (2-ethylacetoacetyl-CoA thiolase) deficiency: a frequent disease in Tunisia? *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 932-3.
4. Sweetman L, Willams JC. Branched chain organic acidurias. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Vale DV (eds). *The Metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995: 1387-422.
5. Gibson K M, Feigenbaum S J. Phenotypically mild presentation in a patient with 2-methylacetoacetyl-coenzyme A (β -keto) thiolase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 1-2.
6. Daum RS, Lamm P, Mamer OA, Scriver CR. A "new" disorder of isoleucine catabolism. *Lancet* 1971; 2:1289-90.
7. Daum RS, Scriver CR, Mamer OA, Delvin E, Lamm P, Goldman H. An inherited disorder of isoleucine catabolism causing accumulation of α -methylacetoacetate and α -methyl- β -hydroxybutyrate, and intermittent metabolic acidosis. *Pediatr Res* 1973;7:149-60.
8. Rezvani I, Rosenblatt DS. Valine, leucine, isoleucine and related organic acidemias. In: Behrman R E, Kliegman R M, Jenson H B (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 409-33.
9. Renom G, Fontaine M, Rolland M O, Duprey P, Degand M, Dobbelaere D. A new case of 2-methylacetoacetyl-Co A thiolase deficiency? *J Inher Metab Dis* 2000; 23: 751-3.
10. Fukao T, Scriver CR, Kando N, T2 Collaborative Working Group. The Clinical phenotype and outcome of mitochondrial acetoacetyl-co A thiolase deficiency (β -ketothiolase or T2 deficiency) in 26 enzymatically proved and mutation-defined patients. *Mol Genet Metab* 2001; 72: 109-14.
11. Sewell AC, Herwig J, Wiegatz I, et al. Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (β -ketothiolase) deficiency and pregnancy. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 441-2.
12. İnan YÜ, Şaylı TY, Uysal G, Coşkun T. Beta-ketotiyolaz eksikliği bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 316-9.