

Beta-Ketothiolaz Eksikliği: Olgu Sunumu

*Öznur KILIÇ, **Serdar CÖMERT, **Gülay Çiler ERDAĞ, ***Yasemin AKIN,
Semiramis SADIKOĞLU, **Ayça VİTRİNEL

Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, Kartal, İstanbul *Uzman Dr,
Başasistan, * Şef Muavini, **** Klinik Şefi, Doç.Dr.

Yazışma Adresi: Dr.Öznur Kılıç;Soğuksu mah.Tuna sok.No:7 Beykoz İstanbul.

Tel: 322.75.73 **E-posta:** drokilic@e-kolay.net

(48.Milli Pediatri Kongresinde 21 Eylül –24 Eylül 2004 tarihinde poster olarak sunulmuştur)

ÖZET

Beta-ketothiolaz (mitokondrial asetoasetil-CoA thiolaz) eksikliği izolösün ve keton metabolizmasının bozukluğudur. Mitokondrial asetoasetil-CoA tiolaz, 2 metilasetoasetil-CoA'nın izolösün metabolizmasında bölünmesinden, asetoasetil-CoA'nın ketogenezdeki formasyonundan ve asetoasetil-CoA'nın ketolizdeki bölünmesinden sorumludur. Tedaviye dirençli ketoasidoza yol açan hastalıklar içersinde nadirde olsa B-ketothiolaz eksikliği düşünülmesi gerektiğini vurgulamak için bu olguyu sunmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Beta-ketothiolaz, ketoasidoz, ketolitik defekt

SUMMARY

Beta-ketothiolase deficiency is defect of ketone body and isoleucine metabolism. Mithochondrial acetoacetyl-CoA thiolase is responsible for the division of 2 methylacetoacetyl-CoA in isolasine methabolism, the formation of acetoacethyl-CoA in kethogenese and the division of acetoacetyl-CoA in ketolysis. This case was prepared to emphasize the importance of considering the Beta-ketotiolase deficiency for the diseases causing ketoacidosis which is resistant to the treatment.

Key words: Beta-ketothiolase, ketoacidosis, ketolytic defect

OLGU

Olgumuz 18 aylık kız hasta, 2 gündür kusma şikayeti ile başvurdu. 3 ay önce akut gastroenterit ve dehidratasyon tanısıyla interne edilmiş olup anne ve baba arasında 3.derece akraba evliliği mevcuttu. Genel durumu kötü, aktivitesi azalmış, uykuya meyilli, solunum sayısı:60/dk asidotik solunumu vardı. Tam idrar tetkikinde: (+++) keton D: 1030; kan biyokimyasında Glu: 49mg/dl Üre: 31mg/dl ALT: 35 AST: 61, kan gazında: PH: 7.13 PCO2: 24.8 PO2: 30.7, HCO3: 8.1mEq/L idi. Tedaviye rağmen kan gazında bikarbonatda yükselme olmaması ve asidozun derinleşmesi, öyküsünde akut gastroenterit ve dehidratasyon tanısıyla hastaneye yatış hikayesi olması nedeniyle metabolik hastalık açısından kan amonyak-laktat düzeyi ve kan-idrar aminoasitleri gönderildi. Kan amonyak düzeyi:95 umol/L Laktat düzeyi: 2.68umol/L. Kan-idrar aminoasit incelemesi sonucu 2-metilasetasetil CoA tiyolaz eksikliği saptandı.

TARTIŞMA

Mitokondrial asetoasetil-CoA tiolaz (T2) eksikliği izolösün ve keton metabolizmasının otozomal resesif geçişli hastalığıdır (2). Literatürde rapor edilen 20 hasta mevcuttur

(3,4). Etnik yatkınlık söz konusu değildir. T2 yokluğunun görüldüğü hastalar neonatal ve erken infant dönemde klinik semptom vermez. Birçok hastada 1.ketoasidotik atak 5 ay-2 yaş arası gözükür. Bizim hastamız da ilk hastaneye yatışında 15 aylıktı. Hastalık, klinik olarak ataklar halinde seyreden ketoasidotik epizodlarla karakterizedir. Ataklar arasında çocuk tamamen sağlıklıdır. Ketoasidotik epizodlar genellikle gastroenterit yada solunum yolu enfeksiyonu, kızamık yada otitis media gibi febril hastalıkları takiben gelişir (5). Bizim hastamızda da daha önce gastroenterit tanısıyla yatırılma öyküsü olup bu zamana kadar sağlıklı idi. Hasta kusma, dehidratasyon, hipotonisite, taşikardi yada dispne, letarji ve bazen koma ile başvurabilir. Bizim hastamız kusma ve dehidratasyon ile başvurmuştur. Hastalıkta, laboratuvar olarak kan gazında görülmesi beklenen respiratuvar olarak kompanse edilmiş metabolik asidozdur. Genelde PH < 7.1, HCO3<7, baz açığı <-20'dir. Kan glukozu normaldir, bazen hipoglisemi (6) yada hiperglisemi (7) olabilir. Hiperamonyemi nadirdir ancak bazı hastalarda kriz sırasında bildirilmiştir (maximum 307mmol/lit). Bizim hastamızda PH: 7.31 HCO3: 8.1 Glukoz: 49 mg/dl Amonyak: 95 umol/L idi. Üriner organik asit analizi özellikle

ketoasidotik epizodların arasında T2 yokluğu ile tanı konmasını sağlar . 2-metil-3-hidroksibütirat, tiglilisin ve 2-metil asetoasetat atılımı ataklar sırasında yada arasında tipik organik asit profilidir (2,5). Tiglilisin yada 2-metil asetoasetat yokluğu tanıyı dışlamaz, en güvenilir marker 2-metil-3-hidroksibütirat ekskresyonudur. T2 yokluğunda enzimatik tanı kullanılabilir (8).

Ayrırcı tanı ketoasidoza yol açan nedenleri kapsamaktadır. Kan glukozu ayrırcı tanı yaparken önem kazanır. Hiperglisemi durumunda diabetik ketoasidoz, hipoglisemi durumunda glukokortikoid ve büyüme hormon eksikliği, glikojen sentez defekleri ve ketotik hipoglisemi düşünülmelidir. Salisilat zehirlenmesi ketoasidoza neden olabilir ve keton cisimcikleri salisilat düzeyinde yanlış pozitifliğe sebep olabilir (5).Ataklar sırasında kan gazı, kan glukoz, laktat, pirüvat, amonyum ve üriner organik asitlere bakılmalıdır.

Akut atakların tedavisi ketogenezi baskılamak ve asidozu düzeltmektir. 1.ketacidotik kriz sırasında tanı konamamasına rağmen T2 eksikliği olan hastalarda ketoasidoz normal ketoasidoz gibi tedavi edilmelidir. İntravenöz sıvı ve bikarbonat tedavisine dramatik cevap verir. Diyet olarak orta derecede protein replasmanı izölösün birikimini azaltmaktadır. Yağdan zengin diet ketogenezi artıracığından sakınılmalıdır. Protein replasmanının ne zaman sonlandırılacağına dair kesin bilgi yoktur ve bazı T2 yokluğu olan hastalarda normal protein alımıyla T2 aktivitesi normal düzeyde tutulmaktadır (9). Mental gelişim normaldir. Hastamız 2 senedir tarafımızdan takip edilmektedir ve tekrar ketoasidotik atak geçirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Mitchell GA, Fukao T. Inborn errors of ketone body catabolism. In *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8 th edition. NewYork McGraw-Hill,Inc, 2001, pp 2327-2356.
2. Revzani I, Rosenblatt D, Valine, Leucine, Isoleucine and Related Organic Acidemias, Nelson *Textbook of Pediatrics In: Behrman RE, Kliegman, Jenson (eds) 17 th Edition.WB Saunders Company.Philadelphia 2004:409-418*
3. Monastiri K, Amri F, Limam K, Kaabachi N, Guediche MN. Beta-Ketothiolase (2-methylacetoacetyl-CoA thiolase)deficiency: a

frequent disease in Tunisia, *J Inherit Metab Dis.* 22:932-933,1999

4. Daum RS, Scriver CR, Mamer OA, Delvin E, Lamm PH, Goldman H. An inherited disorder of isoleucinecatabolism causing accumulation of alpha-methylacetoacetate and alpha-methyl-beta-hydroxybutyrate and intermittent metabolic acidosis. *Pediatr Res* 7:149-160, 1973

5. Fukao T. Beta-ketothiolase deficiency, *Orphanet encyclopedia*, Semptember 2001

6. Leonard JV, Middiaton B, Seakins JW. Acetoacetyl CoA thiolase deficiency presenting as ketotic hypoglycemia. *Pediatr Res* 21:211-213,1987

7. Riudor E, Ribes A, Perez-Cerda C, Arranz JA, Mora J, Yeste D, Castello F, Christensan B, Sovik O. Metabolic coma with ketoacidosis and hyperglycaemia in 2-methylacetoacetyl-CoA thiolase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 18:748-749, 1995

8. Zachoche J, Ruitter JP, Brand J, Lindner M, Hoffmann GF, Wanders RJ, Mayatepek E. Progressive infantile neurodegeneration caused by 2-methyl-3-hydroxybutyryl- CoA dehydrogenase deficiency: a novel inborn error of branched-chain fatty acid and isoleucine matabolism. *Pediatr Res* 48:852-855,2000

9. Fukao T, Kodama A, Aoyanagi N, Tsukino R, Uemura S, Song X-Q, Watanabe H, Kuhara T, Orii T, Kondo N. Mild form of beta-ketothiolase deficiency in two Japanese siblings: identification of detectable residual activity and cross-reactive material in EB-transformed lymphocytes. *Clin Genet* 50:263-266,1996

10. Henry CG, Strauss AW, Keating JP, Hillmann RE. Congestive cardiomyopathy associated with beta-ketothiolase deficiency. *J Pediatr* 1981; 99 : 754-757.