

## İzovalerik Asidemi

## Isovaleric Acidemia: Case Report

Dr. Gülsüm İclal BAYHAN,<sup>a</sup>  
 Dr. Şahin TAKÇI,<sup>a</sup>  
 Dr. Nihal DEMİREL,<sup>a</sup>  
 Dr. Ahmet Yağmur BAŞ,<sup>a</sup>  
 Dr. Nurullah OKUMUŞ,<sup>a</sup>  
 Dr. Ayşegül ZENCİROĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Yenidoğan Servisi,  
 Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,  
 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
 Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
 ANKARA

Bu makale 14. Ulusal Neonatoloji  
 Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:  
 Dr. Gülsüm İclal BAYHAN  
 Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,  
 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
 Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
 Yenidoğan Servisi, ANKARA  
 gibayhan@gmail.com

**ÖZET** İzovalerik asidemi, izovaleril coA dehidrogenaz enzim eksikliğine bağlı gelişen otosomal resesif geçişli nadir (sıklık: 1/230.000) görülen bir lösün metabolizması bozukluğudur. Hastalarda kusma, dehidratasyon, hipotoni, asidoz, letarjiden komaya kadar gidebilen bilinç bozuklukları görülebilir. Terli ayak kokusunun bulunması karakteristiktir. Erken tanı ve tedavi ile psikomotor retardasyon ve ölümler önlenir. Bu yazıda neonatal ensefalopati tablosu ile başvuran ve izovalerik asidemi tanısı konulan altı günlük bir yenidoğan olgu literatür bilgileri ışığında sunuldu.

**Anahtar Kelimeler:** İzovalerik asidemi, doğuştan metabolizma hastalıkları, neonatal ensefalopati

**ABSTRACT** Isovaleric acidemia is a rare (incidence: 1/250.000) autosomal recessive metabolic disorder of the enzyme isovaleryl CoA dehydrogenase which is involved in leucine metabolism. Clinical symptoms include poor feeding, tachypnea, vomiting, listlessness, dehydration, lethargy and coma. Early diagnose and treatment can prevent psychomotor retardation and death. Here, a 6 day old newborn who presented with neonatal encephalopathy and was diagnosed as isovaleric acidemia was reported with literature highlight.

**Key Words:** Isovaleric acidemia, inborn errors of metabolism, neonatal encephalopathy

**Turkish Medical Journal 2008;2(2):89-91**

İzovalerik asidemi izovaleril coA dehidrogenaz enzim eksikliğine bağlı gelişen bir lösün metabolizması bozukluğudur. Otosomal resesif geçer. İki şekilde klinik seyir gösterebilir. Doğum sonrası ilk iki hafta içinde kusma, dehidratasyon, hipotoni, asidoz, ensefalopati ile ortaya çıkabileceği gibi yaşamın ilk yılı içinde bakteriyel ya da viral enfeksiyonlar gibi stresler veya yüksek proteinli diyet sonrası alevlenmelerle de seyredebilir.

## OLGU SUNUMU

Altı günlük kız hasta emmeme, uykuya eğilim yakınması ile hastanemize başvurdu. Hastanın anemnezinden 37 haftalık 4100 gr ağırlığında vajinal yol ile doğduğu, anne-babası arasında birinci dereceden akrabalık olduğu, hareketlerinin azaldığı ve devamlı uyuduğu öğrenildi. Fizik muayenede genel durumu orta, letarjik, spontan hareketleri azalmış ve ağlaması zayıftı Moro ve emme refleksi zayıf alındı, derin tendon refleksleri alınmadı. VA:

3330 gr, vital bulguları stabildi, ön fontanel 1,5x1,5 cm ve normal bombelikte idi. Dinlemekle akciğerlerinde bilateral krepitan raller vardı ve solunum sesleri kabaydı, hepatosplenomegali yok idi. İdrarında terli ayak kokusu vardı. Serviste izleme alınan bebek postnatal altıncı günde konvülsiyon geçirdi. Laboratuvar tetkiklerinde AST: 136 U/L, ALT: 27 U/L, BUN: 43 mg/dl, kreatinin: 1,29 mg/dl olması dışındaki biyokimyasal değerleri ve hemogramı normal idi. Amonyak :1448 mikromol/L (14,7-55,3 mikromol/ L), laktat: 6,2 mg/dl (4,5-19,8 mg/ dl) idi. Arteriyel kan gazında ph:7.12, HCO<sub>3</sub>: 8,4 mEq/l, PCO<sub>2</sub>: 53 mmHg, PO<sub>2</sub>:133,9 mmHg, BE: -11.8 idi. Yüksek anyon gapli (33.5 meq/l) metabolik asidozu vardı. Hasta mekanik ventilatöre bağlandı ve antikonvulsif tedavi başlandı. İdrar organik asitleri tetkiki sonucu izovalerik asidemi ile uyumlu idi. Hastaya karnitin tedavisi başlandı. Yatışının dördüncü gününde kardiak arrest olan, resusitasyona cevap alınamayan hasta exitus oldu.

## TARTIŞMA

İzovalerik asidemi çok nadir görülen (1/250. 000);<sup>1</sup> ülkemizde ise akraba evlilikleri nedeniyle nispeten daha sık görülen bir metabolik hastalıktır. İzovaleril CoA dehidrogenaz enzim eksikliğine bağlı gelişen lösin metabolizma bozukluğudur. Otosomal resesif geçer. İnsanlarda tanımlanmış ilk organik asidemidir ve ciddi morbidite ve mortaliteye neden yol açar.<sup>2</sup> İzovaleril CoA dehidrogenaz bir flavoenzimdir, izovaleril CoA'yı 3 metilkrotonil CoA ya dönüştürür ve elektronların elektron transfer flavoproteinlerine transferini sağlar.<sup>2</sup> Enzimin eksikliği izovalerik asit ve diğer ilişkili organik asitlerin toksik birikimine yol açar.<sup>3</sup> İki şekilde presente olabilir. Birincisi, bizim hastamızda da olduğu gibi doğduktan sonra ilk iki hafta içinde kusma, dehidratasyon, kuvvetsizlik ve asidoz ile giden neonatal ensefalopati formudur. İkincisi yaşamın ilk oniki ayı içinde bakteriyel ya da viral enfeksiyonlar gibi stresler veya yüksek proteinli diyet sonrası alevlenmelerle giden kronik intermittan formdur. Hastalar kusma, yüksek anyon gapli metabolik asidoz, ketonüri, letarjiden komaya kadar gidebilen bilinç bozuklukları ve terli ayak kokusu ile başvurabilirler.<sup>3,4</sup> Erken tanı konulup tedavi edilmez ise ciddi

psikomotor retardasyon ve ölümle sonuçlanır. Literatürde yüksek proteinli diyet almaması sonucunda beş yaşına kadar tanı almamış bir vaka mevcuttur.<sup>5</sup> Ayrıca yakın zamanda üçüncü bir grup olarak hafif biyokimyasal anormallikler ile giden asemptomatik seyredabilen form da bildirilmiştir. Bu formun tanısı ancak yenidoğan döneminde tandem mass spektrometri ile tarama yapılarak mümkündür.<sup>2</sup>

İzovalerik asidemi tanısında terli ayak kokusu önemli bir ipucudur. Bizim hastamızda da tipik koku mevcut idi.

Biyokimyasal olarak idrarda izovaleril glisin ve diğer metabolitlerinin artması, spot idrarda ve kanda izovaleril karnitin artışının gösterilmesi ile kesin tanı konulur. İVA de bozulmuş aminoasit konjugasyonuna bağlı oluşan 19 yeni metabolit tanımlanmıştır.<sup>6</sup> Amnion hücre kültürlerinde enzim eksikliğinin gösterilmesi ile fetal hastalığa tanı koymak mümkündür.

Önerilen tedavi şekli düşük lösin içerikli proteinden kısıtlı ve L- Karnitin ve glisin içeren diyettir. Literatürde glisin eklenmeksizin yalnız protein kısıtlı diyet ve L-karnitin tedavisinin de faydalı olduğunu gösteren bir bildiri bulunmaktadır.<sup>4</sup> Karnitin, izovalerik asidemi ve diğer organik asidemilerin tedavisinde kullanılan önemli bir tedavi seçeneğidir. Biriken toksik gruplar ile açıl karnitin esterleri yaparak onları mitokondriden ve hücreden uzaklaştırır. İzovalerik asidemide atılan majör açıl karnitin izovaleril karnitindir. Bu durum karnitinin birikmiş intramitokondrial izovaleril coA<sup>2-</sup> yı izovaleril karnitin şeklinde detoksifiye ettiğinin göstergesi olabilir. Karnitinin ayrıca trikarboksilik asit siklusunu stimüle ederek intramitokondrial açıl coA/serbest coA oranını değiştirerek de etki gösteriyor olması da muhtemeldir.<sup>4</sup> İVA'lı hastaların anne sütü ile beslenmesi konusunda yeterli bir çalışma mevcut değildir. Hüner ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada İVA'lı hastaların anne sütü ile beslenmelerini, ancak büyüme ve gelişmelerinin ve biyokimyasal parametrelerinin yakından izlenmesini önermişlerdir.<sup>7</sup>

Hastamızda terli ayak kokusu, yüksek anyon gapli metabolik asidoz, yüksek amonyak düzeyi, id-

rar organik asit tetkikinde 3-OH izovalerik asit (1667 mmol/mol krea) 4-OH izovalerik asit (54 mmol/mol krea) metilsüksinik asit (820 mmol/mol krea) izovaleril glisin (80 mmol/mol krea) atılımında artış saptanmıştı.

Bu olgu nedeniyle anormal idrar koku saptanan hastalarda anne baba akrabalığı da varsa, yüksek anyon açıklı metabolik asidozun da aranması ve bir organik asidemi tipi olan izovalerik asidemini de akılda bulunması gerektiği vurgulandı.

## KAYNAKLAR

1. Brunham LR. A common mutation in IVD associated with asymptomatic isovaleric acidemia: implications for newborn screening. *Clin Genet* 2005; 67: 226-7.
2. Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C(2):95-103.
3. Tokatlı A, Coskun T, Ozalp I. Isovaleric acidemia. Clinical presentation of 6 cases. *Turk J Pediatr* 1998;40:111-9.
4. Mayatepek E, Kurczynski TW, Hoppel CL. Long-term L-carnitine treatment in isovaleric acidemia. *Pediatr Neurol* 1991;7:137-40.
5. Mehta K C, Zsolway K, Osterhoudt KC, Krantz I, Henretig FM, Kaplan P. Lessons from the late diagnosis of isovaleric acidemia in a five-year-old boy. *J Pediatr* 1996;129: 309-10.
6. Loots DT, Erasmus E, Mienie LJ. Identification of 19 new metabolites induced by abnormal amino acid conjugation in isovaleric acidemia. *Clin Chem* 2005;51:1510-2.
7. Huner G, Baykal T, Demir F, Demirkol M. Breastfeeding experience in inborn errors of metabolism other than phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 2005;28:457-65.