

## Beta-ketotiyolaz Eksikliği: Vaka Sunumu

Yasin ŞAHİN<sup>a,1</sup>, Derya AYDIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gaziantep SSK Bölge Hastanesi, Çocuk Kliniği ve,

<sup>2</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, GAZİANTEP

### ÖZET

Mitokondriyal asetoasetil koenzim A tiyolaz, izolösin katabolizmasında ve keton cisimciği metabolizmasında rol alan bir enzimdir. Eksikliği "Beta-keto tiyolaz eksikliği" diye adlandırılır. Klinik olarak bilinç kaybının eşlik ettiği ketoasidotik epizodlarla karakterizedir. Bu yazıda sunulan 14 aylık erkek hasta, ilk ketoasidotik atağı sırasında tanı almıştır. Vaka nadir görülmesi ve ketoasidotik atakların ayırıcı tanısında akılda bulundurulması gerektiği için sunulmuştur. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Anahtar kelimeler:** Beta-ketotiyolaz eksikliği, ketoasidoz, çocuk.

### ABSTRACT

#### Beta-ketothiolase Deficiency: Case Report

Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase, is an enzyme in isoleusin catabolism and ketone body metabolism. The name "beta-ketothiolase deficiency" is usually used for the defect of this enzyme. This disorder is clinically characterized by ketoacidotic episodes, sometimes accompanied by unconsciousness. In this article, a 14 months-old infant, diagnosed in the first ketoacidotic episode, was reported because of rarity of the disease and we should consider it in the differential diagnosis of ketoacidotic episodes. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Key words:** Beta-ketothiolase deficiency, ketoacidosis, child

Beta-ketotiyolaz eksikliği terimi, izolösin katabolizmasında ve keton cisimciği metabolizmasında rol alan mitokondriyal asetoasetil-CoA tiyolaz eksikliği için kullanılır (1).

Otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Klinik olarak hastalık heterojendir. Bilinç bulanıklığının eşlik ettiği ciddi katabolik krizlerden asemptomatik erişkinlere kadar değişkenlik gösterir (2). Ketoasidotik epizodlar, genellikle gastroenterit, diğer infeksiyonlar, stres gibi faktörlerden sonra ortaya çıkar (1,2). Tanı idrar organik asit analizinde 2-metil-3-hidroksibütirik asit, 2-metilasetoasetik asit, 2-butanon, tiglilglisin artışı veya rezidüel enzim aktivitesinin tayini ile konur (1). Bu yazıda 14 aylık iken, ilk ketoasidoz atağı sırasında beta-ketotiyolaz eksikliği tanısı alan bir vaka sunulmaktadır.

### OLGU SUNUMU

Ondört aylık erkek çocuk, ishal, şuur bulanıklığı ve sık nefes alma nedeniyle kliniğimize getirildi. Son üç gündür ishal, kusma ve ateş yakınması olan hastanın öyküsünden dokuz aylık iken hastaneye gastroenterit nedeniyle yatırıldığı ve tedavi ile iki günde düzeldiği öğrenildi. Aralarında ikinci derece akraba evliliği olan anne babanın ikinci çocuğu olan vakamızın kliniğimize getirildiğinde fizik muayene bulgularında; 37°C aksiller vücut ısısı, şuur bulanıklığı, mukoza kuruluğu, göz kürelerinde çöküklük, turgor azalması, asidotik solunum ve hepatomegali (2-3 cm) tespit edildi. Laboratuvar tetkiklerinde; tam idrar tahlilinde keton (+++),

sediment: 5-10 eritrosit, tam kan sayımında lökosit: 18,300/mm<sup>3</sup>, Hb: 11.3 gr/dl, trombosit: 342,000/mm<sup>3</sup>, CRP: 22 mg/dl, kan gazı analizinde, pH: 7.12 pO<sub>2</sub>: 62 mmHg, pCO<sub>2</sub>: 24 mmHg, bikarbonat: 5 mEq/L, baz açığı: -22 olarak saptandı. Kan biyokimyasında glukoz: 20 mg/dl, amonyak: 95, diğer değerler ve laktat tayini normaldi. Kan ketonu pozitif idi. Hastada organik asidemi düşünüldü. Acilen hastaya, hipoglisemi için glukoz infüzyonu ve asidoz için bikarbonat tedavileri verildi.

Tedavi öncesi alınan idrarın organik asit analizinde, 2-hidroksibütirik asit, 3-hidroksibütirik asit, 2-metil-3-hidroksibütirik asit ve tiglilglisinde artış görüldü. Tandem Mass Spectrometry ile yapılan acil karnitin profilinde, C5-OH3-hidroksiizovaleril karnitin ve C5-tiglilkarnitin düzeyleri artmıştı. Bu bulgular beta-ketotiyolaz eksikliği ile uyumlu. "Beta-ketotiyolaz eksikliği" tanısı alan hastaya akut atak anında intravenöz %10 dekstroz ve sodyum bikarbonat verildi. Tedavinin 12. saatinde metabolik asidoz düzeliyor, kan ve idrar ketonu negatifleşti. Hastamıza karnitin başlanıp, proteinden kısıtlı, yağ içeriği yüksek olmayan diyet düzenlendi. Genel durum düzeldikten sonra hasta Pediatrik endokrinoloji ve metabolizma anabilim dalı olan bir merkeze takip için sevk edildi.

### TARTIŞMA

Beta-ketotiyolaz eksikliği, izolösin katabolizmasının ve keton cisimciği metabolizmasının bozulduğu nadir rastlanan bir

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Yasin Şahin, Gaziantep SSK Bölge Hastanesi, Çocuk Kliniği GAZİANTEP

Tel: 0 342 338 17 31

Fax: 0 342 338 86 18

e-mail: [pediatristsahin@mynet.com](mailto:pediatristsahin@mynet.com)

doğumsal metabolizma hastalığıdır (1). Kliniği değişkendir; bilinç kaybının eşlik ettiği intermittan ketoasidotik ataklar şeklinde gözlenebildiği gibi asemptomatik de olabilir. Ketoasidotik ataklar genellikle gastroenterit, üst solunum yolu enfeksiyonu gibi enfeksiyonlar, açlık ya da stres gibi normal çocuklarda fizyolojik ketozise yol açan faktörler veya artmış protein alımı ile tetiklenir. Ataklar sırasında kusma, dehidratasyon, dispne, letarjiden komaya kadar gidebilen santral sinir sistemi bulguları görülebilir (1-3). Vakamız gastroenterit sonrası tetiklenen bir ketoasidoz tablosunda hastaneye yatırıldı. Özgeçmişinden dokuz aylıkken benzer bir tabloda hastaneye yatırıldığı, motor ve mental gelişiminin normal olduğu öğrenildi.

Beta-ketotiyolaz eksikliği olan bir çok vaka yenidoğan döneminde semptom vermez, ketoasidotik ataklar 5 ay-2 yıl arası ortaya çıkar. Hastalıkta, kan gazı analizinde ciddi metabolik asidoz ve artmış baz açığı mevcuttur. Kan glukoz düzeyi genellikle normaldir. Amonyak genelde normaldir ancak nadir olarak orta derecede yükseldiği vakalar bildirilmiştir (1,4). Vakamızda metabolik asidoz ve artmış baz açığı tespit edildi. Ancak amonyak düzeyi yüksek ve kan glukoz düzeyi düşük idi. Hastalığın ayırıcı tanısında ketoasidoza neden olan tüm hastalıklar vardır. Akut atak sırasında kan gazı, laktat, piruvat, amonyak, idrar organik asit analizleri değerlendirilerek diyabetik ketoasidoz, ketotik hipoglisemi, hormonal eksiklikler (büyüme hormonu, glukokortikoid gibi), glukoz ve glikojen metabolizmasındaki defektler, konjenital laktik asidoz, diğer organik asidüri tipleri ekarte edilir. Salisilat zehirlenmesi de akılda bulundurulmalıdır. (1,4). Vakamızda atak anında alınan acil karnitin analizi, idrar organik asit düzeyleri beta-ketotiyolaz eksikliği ile uyumluydu. Akut epizod anında amaç, ketojenezi baskılamak, asidozu düzeltmektir. Hasta normoglisemik olsa bile ketogenezi baskılamak için yeterli glukoz infüzyonu yapılmalıdır. Asidozun tedavisi dikkatli yapılmalıdır, agresif

## KAYNAKLAR

- Mitchell GA, Fukao T. Inborn errors of ketone body catabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Editors). *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. (8<sup>th</sup> ed). NewYork: McGraw-Hill, 2002: 2327-2356.
- Fukao T, Scriver CR, Kondo N and T2 Collaborative Working Group. The clinical phenotype and outcome of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency (Beta-ketothiolase or T2 deficiency) in 26 enzymatically proved and mutation-defined patients. *Mol Genet Metab* 2001; 72: 109-114.
- 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.
- Fukao T. Beta ketothiolase deficiency. *Orphanet Encyclopedia*, September 2001.
- Keating JP, Feigin RD, Tenenbaum SM, Hillman RE. Hyperglycinemia with ketosis due to a defect in isoleucine metabolism: A preliminary report. *Pediatrics* 1972; 50: 890-895.
- Hillman RE, Keating JP. Beta-ketothiolase deficiency as a cause of the "ketotic hyperglycinemia syndrome." *Pediatrics* 1974; 53: 221-225.
- Henry CG, Strauss AW, Keating JP, Hillman RE. Congestive cardiomyopathy associated with beta-ketothiolase deficiency. *J Pediatr* 1981; 99: 754-757.
- Leonard JV, Middleton B, Seakins JW. Acetoacetyl-CoA thiolase deficiency presenting as ketotic hypoglycemia. *Pediatr Res* 1987; 21: 211-213.
- Schutgens RB, Middleton B, vd Blij JF, et al. Beta-ketothiolase deficiency in a family confirmed by in vitro enzymatic assays in fibroblasts. *Eur J Pediatr* 1982; 139: 39-42.
- Fukao T, Wakazono A, Song XQ, et al. Prenatal diagnosis in a family with mitochondrial acetoacetyl-coenzyme A thiolase deficiency with the use of the polymerase chain reaction followed by the heteroduplex detection method. *Prenat Diagn* 1995; 15: 363-367.

Kabul Tarihi: 29.12.2004