

Beta-ketotiyolaz Eksikliği: İki Vakanın Sunumu

Beta-ketothiolase Deficiency: Two Case Reports

Öz

Beta-ketotiyolaz (2-metilasetoasetil-CoA tiyolaz, T2) eksikliği izolösin ve keton metabolizmasının seyrek görülen, otozomal resesif geçiş gösteren bir bozukluğudur. Hastalık ketoasidoz, kusma, dehidratasyon ve komaya kadar gidebilen klinik bulgular ile karakterizedir ve ataklarla seyretmektedir. Nadir görülmesi ve yenidoğan döneminde bulgu vermemesi nedeni ile çoğunlukla klinisyenler tarafından ayırıcı tanıda düşünülmemektedir. Alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvuran 7 aylık erkek ve 10 aylık kız iki vakada ağır metabolik asidoz bulunması nedeni ile metabolik hastalık düşünülerek sodyum bikarbonat tedavisi uygulanmıştır. Kız vakada tedaviye cevap alınmayarak periton diyalizi de uygulanmış ancak ağır nörolojik sekelli kalmıştır. Her iki vakada da idrar organik asit analizi ile beta-ketotiyolaz eksikliği tanısı konularak diyet önerileri ile birlikte karnitin tedavisi başlanmıştır. Ağır metabolik asidozun eşlik ettiği alt solunum yolu enfeksiyonlarında beta-ketotiyolaz eksikliğinin de düşünülmesi gereklidir.

Abstract

Beta-ketothiolase deficiency is an autosomal recessive disorder, a rare disorder of isoleucine and ketone metabolism. This disorder is clinically characterized by ketoacidotic attacks. Ketoacidosis, vomiting, and dehydration, lethargy and coma may be seen during attacks. Due to the rarity and often asymptomatic in the neonatal period it is not considered in the differential diagnosis by clinicians. Two cases (7-month-old male, 10-month-old girl) were accepted with lower respiratory tract infection findings. Sodium bicarbonate treatment was performed because metabolic disease was considered due to the presence of severe metabolic acidosis. Because of the inadequately to respond the treatment for the girl case, peritoneal dialysis was also performed, but severe neurological sequelae remained. Both cases were diagnosed with beta-ketothiolase deficiency by urine organic acid analysis. Patients were started with L-carnitine, and a protein-limited low-fat diet was arranged. In lower respiratory tract infections accompanied by severe metabolic acidosis, beta-ketothiolase deficiency should also be considered.

Giriş

İzolösin katabolizması ve keton cisimciği metabolizmasında rol alan 2-metilasetoasetil-CoA tiyolaz, T2 enziminin eksikliği olarak tanımlanan beta-ketotiyolaz eksikliği seyrek görülen, otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır (1). Asemptomatik bir çocuktan komaya kadar heterojen bir kliniğe sahiptir. Hayatı tehdit eden kusma, dehidratasyon, metabolik asidoz, letarji, şok ve komaya neden olabilir (2). Genellikle ketoasidotik atak-

Yrd. Doç. Dr. Bahri ELMAS¹,

Uzm. Dr. Mehmet KILIÇ²,

Yrd. Doç. Dr. Hayrullah YAZAR³

¹ *Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi*

Pediyatri Anabilim Dalı

² *Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi*

Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pe-

diyatri Kliniği

³ *Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi*

Biyokimya Anabilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for

Correspondence:

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Pediyatri Kliniği

Adnan Menderes Cad, Sağlık Sok No:

195, Adapazarı, Sakarya

Tel/phone: +90 264 888 40 00

E-mail: bahriemas@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Beta-ketotiyolaz eksikliği, metabolik asidoz, solunum yolu enfeksiyonu

Keywords:

Beta-ketothiolase deficiency, metabolic acidosis, respiratory tract infection

Geliş Tarihi - Received

30/12/2016

Kabul Tarihi - Accepted

25/01/2017

lar gastroenterit, enfeksiyonlar ve stres gibi tetikleyicilerden sonra ortaya çıkar (2,3). Tanı idrar organik asit analizi veya rezidüel enzim aktivitesinin tayini ile konur. Beta-ketotiyolaz eksikliği tanısı alan iki vaka, nadir görülmesi ve ayırıcı tanıda akılda bulundurulması gerektiği için sunulmuştur.

Birinci Olgu

Öksürük ve hırıltılı solunum şikayetleri ile başvuran ve daha önce sağlıklı olan 10 aylık kız hastaya alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı konularak ampisilin sulbaktam ve ventolin nebül başlandığı, iki gün sonra şikayetlerinin devam etmesi nedeni ile yeniden başvurduğunda tedavisine devam edilmesi önerildiği, üç gün sonra tekrar başvurduğunda tedavisine pulmicort nebül eklendiği öğrenildi. Bir gün sonra yeniden acil servise başvuran hasta alt solunum yolu enfeksiyonu ve metabolik hastalık ön tanılarıyla yatırıldı. Özgeçmişinde NSVY ile 3450 g olarak doğduğu ve hemen anne yanına verildiği, üç aylık iken bronşit tanısı ile üç gün hastanede yattığı öğrenildi. Soy geçişinde anne babanın teyze çocukları olduğu, 14 yaşında kız ve 12 yaşında erkek kadesinin sağ ve sağlıklı olduğu, babasının 3 kardeşinin 2-3 yaşlarında vefat ettiği öğrenildi. Fizik muayenede; genel durumu kötü, ağız çevresinde siyanozu mevcut, solunumu sıkıntılı, takipneik, çekilmeleri mevcut idi. Hb 11.1 g/dl, WBC 16700/mm³, PLT 605 000/mm³, CRP 0.34 mg/dl, Gl 154 mg/dl, üre 21 mg/dl, Cr 0.74 mg/dl, Na 141 mmol/L, K 4.2 mmol/L, CL 113 mmol/L, ürik asit 12.4 mg/dl, AST 28 U/L, ALT 8 U/L, Ca 10.1, P 5.9, idrar incelemesinde (+++) keton mevcut, kan gazlarında pH 6.9, HCO₃ 6.1, pO₂ 85.6 bulundu. PA AKC grafisinde havalanma artışı mevcut idi. 2000 ml/m²'den ½ izomiks, NaHCO₃ infüzyonu, ampisilin sulbaktam ve seftriakson başlandı. Takibinde metabolik asidozunda düzelme olmaması nedeni ile 7. saatinde 3. basamak yoğun bakım ünitesi bulunan bir merkeze sevk edildi. Periton dializi uygulanan hastaya takibinin 15. gününde idrar organik asit analizinde tiglil glisin, 2 metil 3 OH bütirik asid yüksek bulundu. Beta-ketotiyolaz eksikliği tanısı konularak diyet önerilerinde bulunuldu, karnitin başlandı ve ev tipi ventilatörle 34. günde taburcu edildi.

İkinci Olgu

Yedi aylık erkek hasta öksürük ve ateş şikayetleri ile başvurdu. Hikayesinden şikayetlerinin bir gün önce başladığı öğrenildi. Özgeçmişinde C/S ile 3300 g olarak doğduğu ve sağlıklı olduğu, soygeçmişinden anne babanın birinci derece akraba olduğu ve bir kardeşinin 6 aylık iken solunum sıkıntısı nedeni ile vefat ettiği ve tanı konulamadığı öğrenildi. Fizik muayenede ateş 36.7°C, nabız 114/dk, solunum sayısı 36/dk, oksijen satürasyonu %100, genel durumu orta, solunum hafif sıkıntılı, solunum sesleri kaba, organomega-

li alınmadı. Hb 11.3 g/dl, WBC 21300/mm³, PLT 379 000/mm³, CRP 13mg/L, kan gazlarında pH 7.15, pCO₂ 19.5 mmHg, pO₂ 71.2 mmHg, HCO₃ 8.1mmol/L, cBase(ecf)c -20.2 mmol/L, glukoz 63 mg/dl, üre 20 mg/dl, Cr 0.44 mg/dl, Na 132 mmol/L, K 4.2 mmol/L, AST 37 U/L, ALT 15 U/L, PA Akc grafisi normal bulundu. Alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile klaritromisin 15 mg/kg başlandı. Kan gazları hastanın kliniği ile uyumlu bulunmayıp cihaza bağlı yanlış sonuç olabileceği düşünülerek tekrarlandı. Kontrolde pH 7.25, pCO₂ 24.3 mmHg, pO₂ 86 mmHg, HCO₃ 13 mmol/L, cBase(ecf)c -15.3 mmol/L bulundu. Hastanın tedavisine devam edildi NaHCO₃ tedavisi verilmedi. Takibinin 4. gününde kliniği düzelen hastanın tam kan ve biyokimya tetkikleri normal, CRP 3.2 mg/L bulunarak taburcu edildi. Taburcu olduktan bir gün sonra sık ve zor nefes alma şikayetleri ile yeniden başvurdu. Fizik muayenede genel durumu orta, hafif solunum sıkıntısı mevcut, akciğer sesleri doğal, organomegali saptanmadı. Akraba evliliği ve kardeş ölüm hikayesinin de olması nedeni ile metabolik hastalık ön tanısı ile yatırıldı. Kan gazlarında pH 7.23, pCO₂ 19.6 mmHg, pO₂ 43.3 mmHg, HCO₃ 11.6mmol/L, cBase(ecf)c -18.1, glukoz 74 mg/dl, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan elektrolitleri ve tam kan tetkiki normal bulundu. Batın ultrasonografi ve EKO kardiyografi normal bulundu. NaHCO₃ tedavisi başlandı. Kontrol kan gazında pH 7.39, HCO₃ 21.7 mmol/L, cBase(ecf)c -3 mmol/L bulunan hasta 4. günde taburcu edildi. Ayaktan çocuk metabolizma ünitesi bulunan bir hastaneye başvurması önerildi. Bir gün sonra solunum sıkıntısı ile yeniden başvuran hastanın ateş 36 C, nabız 171/dk, solunum sayısı 60/dk, tansiyon arteriyel 107/65 bulundu. Genel durumu kötü, periferik dolaşımı bozuk, solunum takipneik idi. Glukoz 26mg/dL, idrar incelemesinde (+++) keton bulundu. %10 dekstroz puşe edildi ve entübe edilerek yoğun bakıma yatırıldı. Kan elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal bulundu., Kan gazlarında pH7.06, PCO₂ 13.2 mmHg, pO₂79.2 mmHg, HCO₃ 6.4 mmol/L, cBase(ecf)c 25.8 mmol/L bulundu. NaHCO₃ defisit tedavisi başlanan hastanın 3 gün boyunca metabolik asidozu devam etti. Üçüncü günde pH 7.42, pCO₂ 2.1 mmHg, pO₂ 97.8 mmHg, HCO₃ 21.1mmol/L, cBase(ecf)c -5.4 mmol/L bulundu. Amonyak 46 mcg/dl, prüvat 0.58 mg/dl, laktat 19.7 mg/dl bulundu. Metabolik çalışmalarının yapılabilmesi için metabolizma ünitesi bulunan bir merkeze sevk edildi. Hastada tandem mass çalışmasında C5OH değeri yüksek, idrar organik asit analizinde tiglil glisin, 2 metil 3 OH bütirik asid yüksek bulundu. Bulgular beta-ketotiyolaz eksikliği ile uyumlu idi. Biotidinaz aktivitesi 8.7 nmol/mL/dk(Normal) bulundu. Karnitin başlanan ve beslenme önerilerinde bulunulan hasta sekelsiz taburcu edildi.

Tartışma

Beta-ketotiyolaz eksikliği, doğumsal metabolizma hastalıkları arasında, izolösin katabolizması ve keton cisimciği metabolizmasının bozukluğu ile seyreden nadir bir hastalıktır (3). Tamı hafif veya şiddetli ketoasidozla birlikte idrar organik asit analizinde 2-metil 3-hidroksibutirik asit, tiglyl glisin ve 2-metil asetoasetik asit ve 2-butanon seviyelerindeki artış veya enzim aktivite tayini ile konulur (1). Vakalarımızda da ketoasidotik ataklarla birlikte idrar organik asit analizlerinde beta ketotiyolaz eksikliği ile uyumlu bulgular mevcut idi.

Beta-ketotiyolaz eksikliği, otozomal resesif kalıtılan, prenatal tanısı mümkün olabilen bir hastalıktır (4). Asemptomatik vakalardan bilinç kaybının olduğu ketoasidotik ataklara kadar farklı semptom ve bulgularla seyredebilir. Enfeksiyonlar, stres veya açlık gibi ketoasidotik durumlarda veya protein alımının arttığı durumlarda ataklar tetiklenebilir. Kusma, sıvı elektrolit bozuklukları, solunum sıkıntısı ve koma ya kadar giden farklı tablolardaki ataklarla başvurabilir (2, 3, 5). Her iki vakamız alt solunum yolu enfeksiyonu sonrası tetiklenen bir ketoasidoz tablosunda başvurdu. Birinci vakamızın üç aylıkken alt solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile hastaneye yattığı, her iki vakamızın da motor ve mental gelişimlerinin yaşlarına uygun olduğu saptandı. Birinci vakamızda babasının üç kardeşinin süt çocukluğu döneminde kaybedildiği, ikinci vakamızda ise bir kardeşinin altı aylık iken kaybedildiği öğrenildi.

Vakalar yenidoğan döneminde genellikle semptom vermezler. Genellikle 5ay-2yıl arasında ciddi metabolik asidoz ve baz açığı ile seyreden ketoasidotik ataklarla başvururlar. Hipoglisemi gözlenmez ve amonyak düzeyleri genellikle normal olmakla birlikte hafif yükselen vakalar da bildirilmiştir (3, 6). Ataklar sırasında kan gazı, piruvat, laktat, amonyak, idrar organik asit analizleri çalışılmalıdır. Her iki vakamızda da metabolik asidoz ve artmış baz açığı mevcutken hipoglisemi ikinci vakamızda sadece son başvurusu sırasında tespit edildi.

Ayırıcı tanıda, ketotik hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, glukoz ve glikojen metabolizma bozuklukları, konjenital laktik asidoz, salisilat intoksikasyonu ve diğer organik asidüri tipleri düşünülmesi gereklidir (3, 6). Her iki vakamızda da atak anında alınan idrar organik asit düzeyleri beta-ketotiyolaz eksikliği ile uyumlu bulundu.

Ataklar sırasında amaç asidoz ve ketojenez ile mücadeledir. Glukoz düzeyleri normal bile olsa uygun glukoz infüzyonu yapılmalı ve karnitin desteği (50-200 mg/kg/gün) verilmelidir. İzolösinden fakir, günlük 1.5-2 g/kg/gün pro-

tein içeren diyet önerilmektedir. Uzun açlık periyodları ve yağ içeriği yüksek diyetten ketojenez riski nedeni ile kaçınılmalıdır (6). Her iki vakamızda da karnitin tedavisi ile proteinden kısıtlı ve karbonhidrattan zengin diyet önerildi. Genel olarak hastalığın prognozunun iyi olduğu ancak bazı vakalarda kognitif gelişim bozukluğu, ataksi ve konjestif kalp yetmezliği gibi bulguların gelişebileceği bildirilmektedir (2, 7-10). Babasında ciddi düzeyde enzim eksikliği saptanan bir vakanın asemptomatik kaldığı bildirilmiştir (11).

Sonuç olarak, beta-ketotiyolaz eksikliği ataklar dışında sağlıklı olması nedeni ile atak anında metabolik asidozun tedavisi morbidite ve mortalite açısından hayati öneme sahiptir. Daha önce sağlıklı olan ve alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile birlikte metabolik asidozu bulunan süt çocuklarının ayırıcı tanısında diğer nedenlerle birlikte beta-ketotiyolaz eksikliği de düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Arica V, Arica SG, Dag H, Onur H, Obut O, Gülbayzar S. Beta-ketothiolase deficiency brought with lethargy: case report. *Hum Exp Toxicol.* 2011;30:1724-1727.
2. 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 Gen Metabol* 2001; 72: 109-114.
3. Mitchell GA and Fukao T. Inborn errors of ketone body catabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2002, p.2327-2356.
4. 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.
5. Sovik O. Mitochondrial 2-methylacetoacetyl-CoA thiolase deficiency: an inborn error of isoleucine and ketone body metabolism. *J Inherit Metab Dis* 1993; 16: 46-54.
6. Yasin ŞAHİN, Derya AYDIN. Beta-ketotiyolaz Eksikliği: Vaka Sunumu. *Fırat Tıp Dergisi* 2004; 9: 141-142.
7. 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.
8. Hillman RE, Keating JP. Beta-ketothiolase deficiency as a cause of the "ketotic hyperglycinemia syndrome." *Pediatrics* 1974; 53: 221-225.
9. Henry CG, Strauss AW, Keating JP, Hillman RE. Congestive cardiomyopathy associated with beta-ketothiolase deficiency. *J Pediatr* 1981; 99: 754-757.
10. Leonard JV, Middleton B, Seakins JW. Acetoacetyl-CoA thiolase deficiency presenting as ketotic hypoglycemia. *Pediatr Res* 1987; 21: 211-213.
11. Schutgens RB, Middleton B, vd Blij JF, Oorthuys JW, Veder HA, Vulsma T, et al. Beta-ketothiolase deficiency in a family confirmed by in vitro enzymatic assays in fibroblasts. *Eur J Pediatr.* 1982;139: 39-42.