

Araştırma Makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;13(2):158-166

doi: 10.26559/mersinsbd.687295

Ketoliz defekti tanısıyla izlenen 16 hastanın klinik ve moleküler özelliklerinin incelenmesi: Tek merkez deneyimi

Fatma Derya Bulut¹, Deniz Kor², Sebile Kılavuz³, Berna Şeker Yılmaz⁴, Neslihan Özcan⁵, Faruk İncecik⁶, Atıl Bişgin⁷, Dinçer Yıldızdaş⁸, Neslihan Önenli Mungan²

¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Adana

³Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Van

⁴Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Mersin

⁵Urfa Eyyübiye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa

⁶Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Adana

⁷Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana

⁸Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Adana

Öz

Amaç: Beta-ketotiolaz (T2) ve suksinil-KoA:3-ketoasit KoA transferaz (SCOT) keton cisimlerinin yıkımında görev alan iki enzimdir. Ketolizde görevli bu iki enzimin eksikliğinde erken çocuklukta açlık veya diğer katabolik süreçlerle tetiklenen ve tekrarlayan ketoasidoz atakları görülür. Bu çalışmada, ketoliz defekti tanısıyla izlenen hastaların klinik ve moleküler özelliklerinin incelenmesi amaçlandı. **Yöntem:** Çukurova Üniversitesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda takipli 15 T2 eksikliği ve bir SCOT eksikliği tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Geriye dönük hastaların tıbbi kayıtları incelendi. **Bulgular:** Hastaların sekizi kız, sekizi erkekti. 13 hastada anne-baba akrabalığı, 11 hastada aile öyküsü vardı. SCOT eksikliği olan hastanın ilk ketoasidoz atağı iki günlükken olmuştu. T2 eksikliği olan hastalarda ise ilk atak yaşı ortalama $8,0\pm 6,7$ aydı (4 gün-29 ay). SCOT eksikliği olan hastanın atakları arasında hem negatif hem pozitif aseton değerleri olması ilginç özelliğiydi. T2 eksikliği tanılı hastaların tümünde atak dışında keton hep negatifti. Atak sırasında 10 hastada hipoglisemi, altısında ise hiperglisemi görüldü. Hastaların izlem süresince ortalama atak sayısı $3,8\pm 3,1$ idi. Hastalardan tanı ve ayırıcı tanı için açilkarnitin profili ve organik asit analizi çalışıldı. Mutasyon analizi yapılabilen 11 hastadan 10'unda bulunan mutasyonlar literatürde ilk kez bu çalışmayla tanımlandı. **Sonuç:** Ketoasidoz tablosunda gelen hastalarda organik asidemi ayırıcı tanısında daha nadir görülseler de ketoliz defektlerinin akılda tutulması gereklidir. Organik asidemilerden farklı olarak hastaların çoğunda kan şekeri ve beslenme durumundan bağımsız süregelen ketozisin olması, tipik organik asit ve açilkarnitin profili en önemli tanısız ipuçlarıdır. Bu gruptaki iki hastalığın tedavileri organik asidemiler kadar ciddi ve süregelen protein kısıtlaması ve kofaktör desteği gerektirmediğinden hem hastaların büyümelerini hem de yaşam kalitelerini daha az etkilemektedir.

Anahtar kelimeler: Ketoliz defektleri, beta-ketotiolaz eksikliği, ACAT1, suksinil-KoA:3-ketoasit KoA transferaz eksikliği, OXCT1

Başvuru tarihi: 10.02.2020 **Kabul tarihi:**19.03.2020

Sorumlu yazar: Fatma Derya Bulut, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sarıçam, Adana, Türkiye, Tlf (iş): 0322 338 60 60, Tlf (cep): 0532 743 2718, E-posta: deryaozduran@yahoo.com

Clinical and molecular characteristics of 16 patients with defects of ketolysis: Experience from a single center

Abstract

Aim: Beta-Ketothiolase(T2) and Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase(SCOT) enzymes are crucial in ketone body utilization. Deficiencies of these enzymes present in early childhood with recurrent ketoacidosis, triggered by fasting and catabolic states. In this study, we aim to investigate clinical and molecular findings of patients who have defects of ketolysis. **Methods:** 15 patients with T2 and one patient with SCOT deficiency who are followed up in Çukurova University Department of Pediatric Metabolism and Nutrition were included in the study. Medical records were reviewed retrospectively. **Results:** Eight patients were female. 13 patients had parental consanguinity; 11 had positive family history. Patient with SCOT deficiency had his first ketoacidosis episode at second day of life. Mean age at first episode for T2-deficient patients was $8,0\pm 6,7$ months (4 days-105 months). Interestingly, between episodes, SCOT-deficient patient's ketone levels were both positive and negative. Ketone levels were zero for T2-deficient patients between episodes. During episodes, 10 patients had hypoglycemia and six patients had hyperglycemia. Mean number of attacks were $3,8\pm 3,1$. For differential diagnosis, acylcarnitine profiles and urine organic acid analysis were studied. Molecular analyses were done for 11 patients, 10 had novel mutations. **Conclusion:** Defects of ketolysis are rare but must be included in the differential diagnosis of organic acidemias. The differences from organic acidemias are persistent ketosis independent from nutritional status and absence of typical acylcarnitine and organic acid profiles. But, SCOT and T2 deficiencies do not require severe protein restriction and cofactor supplementation compared to organic acidemias. As a consequence, they do not interfere with life quality and growth like organic acidemias.

Keywords: Defects of ketolysis, beta-ketothiolase deficiency, ACAT1, Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase deficiency, OXCT1

Giriş

Keton cisimleri, kan şekerinin düzenlenmesinde önemli rol oynayan alternatif enerji kaynaklarıdır. Özellikle beyin, kalp ve iskelet kası için kritik öneme sahip keton cisimleri, asetoasetat ve 3-hidroksibütirat, oluşumlarından sonra periferik dokulara taşınırlar. Önemli bir enerji kaynağı olmalarına rağmen, asidik yapıda oldukları için fazla miktarda biriktikleri takdirde hayatı tehdit edebilen ketoasidoz tablosuna neden olabilirler.^{1,2} Keton cismi katabolizmasında görevli enzimlerden biri olan asetoasetatın asetoasetil-KoA'ya dönüşümünü sağlayan suksinil-KoA:3-ketoasit KoA transferaz (SCOT) ve asetoasetil-KoA'nın Asetil-KoA'ya çevrilmesinde görev alan beta-ketotiaz (mitokondrial asetoasetil-KoA tiolaz) enzimlerinin eksiklikleri ketoliz defektleri olarak adlandırılan önemli ve nadir bir kalıtsal metabolik hastalık grubunu oluşturmaktadırlar.¹⁻³ SCOT eksikliği (MIM#245050), ilk kez 1972'de tanımlanan

ve OXCT1 geninin otozomal resesif mutasyonlarına bağlı gelişen, Beta-ketotiaz (T2) eksikliği (MIM#203750), diğer bir adıyla alfa-metil asetoasetik asidüri de ilk kez 1971'de tanımlanan ve ACAT1 geninin otozomal resesif mutasyonlarına bağlı görülen kalıtsal keton yıkım defektleridir.^{1,2,4,5} T2 enzimi keton cismi yıkımı dışında izolösin degradasyon yolağında da görev alır.^{1,2} Literatürde SCOT eksikliği 30'dan fazla hastada, T2 eksikliği 100'den fazla hastada bildirilmiştir.³

Her iki enzim eksikliğinde de patogenez aynı olduğundan klinik bulgulara veya temel laboratuvar bulgularına göre ayrımlarının yapılabilmesi zordur. Ancak literatürde SCOT eksikliği olan hastaların yarısının yenidoğan döneminde, diğer yarısının ise altı ay ile iki yaş arasında ilk ataklarını geçirdikleri; aksine T2 eksikliğinde yenidoğan döneminde ketoasidoz atağı çok nadir iken hastaların büyük çoğunluğunda ilk atağın beş ay ve iki yaş arası olduğu bildirilmektedir.¹⁻³

Hastaların başvuru yakınmaları çoğunlukla emmeme, kusma, ani başlayan gevşeklik ve genel durum bozukluğudur. Başvuru öncesinde ateşli enfeksiyon öyküsü olabilir. Fizik muayenede bilinç bozukluğu, asidoza bağlı takipne ve hipotoni saptanabilir.¹⁻³ Temel biyokimyasal değerlendirmede artmış anyon açıklı metabolik asidoz ve normoglisemik ağır ketozis veya klinik bulguların düzelmesine rağmen ketozisin sebat etmesi saptanır. Hastalarda hem hipoglisemi hem normoglisemi hem de hafif hiperglisemi görülmesi çarpıcı bir özelliktir.³ SCOT eksikliğinde toklukta dahil kalıcı ketozis patognomonik olarak bildirilse de hafif varyantlarda bu bulgu görülmeyebilir.⁶ T2 eksikliğinde ise keton cisimleri az da olsa kullanılabilirdiği için ağır varyantlarda dahi kalıcı ketozis saptanmayabilir.¹⁻³ SCOT enzimi sadece keton yıkım yolağında rol oynadığından özgün bir serum açilkarnitin veya idrar organik asit analizi profiline neden olmaz. Fakat T2 enzimi aynı zamanda izolösün yıkım yolağında da görev aldığından idrar organik asit analizinde artmış tiglilglisin, 2-metil-3-hidroksibütirat ve 2-metilasetoasetat atılımı gibi özgün atımlara yol açar. Ayrıca, açilkarnitin profilinde artmış tiglilkarnitin (C5:1 karnitin) ve 2-metil-3-hidroksibütirikarnitin (C5-OH karnitin) görülür. Ancak T2 eksikliğinin hafif varyantlarında bu metabolitlerin görülmeyebileceği akılda tutulmalıdır. İdrar organik asit analizi ve açilkarnitin profili ayırıcı tanıda yer alan organik asidemileri dışlamak için de gereklidir. Kesin tanı enzim analizi ve/veya moleküler analiz ile konulur.¹⁻³

Erken tanı hem hastaların ketoasidoz ataklarını önleyecek önlemlerin alınmasını sağlayacak hem de atak sırasında uygun tedavilerin verilmesi ile mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltacaktır.³ Uygun tedavi edilemeyen hastalarda nöromotor gerilik, ekstrapiramidal bozukluk, epilepsi ve hatta ölüm bildirilmiştir.^{2,3,8-10} Fakat hem T2 eksikliği hem de SCOT eksikliğinde büyüme geriliği bildirilmemiştir.^{1,8} Hastalara ateşli enfeksiyon, cerrahi, yanık gibi katabolik süreçlerde veya oral yoldan beslenemediklerinde intravenöz glukoz infüzyonu başlanmalıdır.³ Hipoglisemi

varlığında 2 ml/kg %10 dextroz intravenöz puşelendikten sonra %10 dextroz infüzyonuna devam edilmelidir. Hipoglisemi olmasa da ketoasidoz atağı sırasında yeterli glukoz desteği sağlanamazsa hasta ataktan çıkamaz. Hafif metabolik asidozda intravenöz glukoz infüzyonu, ağır metabolik asidoz durumunda intravenöz sodyum bikarbonat desteği; bilinç bulanıklığı, dolaşım veya solunum yetmezliği bulguları varsa diyaliz tedavisi önerilmektedir. Atak dışındaki dönemlerde açlığın önlenmesi çok önemlidir.³ Bunun için karbonhidrattan zengin ve yağdan fakir (diyetteki enerjinin %20-30'u olacak şekilde) bir diyet önerilmektedir. Diyetle kısmi protein kısıtlaması ketojenik aminoasit yükünü azaltmak amacıyla önerilse de uzun dönem etkileri kanıtlanmamıştır. T2 eksikliğinde günlük 1,5-2,0 gr/kg protein verilebilir. Sekonder karnitin eksikliğinde karnitin replasmanı verilmelidir.^{2,3}

Bu çalışmada, ketoasidozun ayırıcı tanısında önemli yere sahip ketoliz defekti olan hastaların klinik, laboratuvar ve moleküler özellikleri verilerek farkındalığın artması hedeflenmiştir.

Yöntem

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalında T2 veya SCOT eksikliği tanısıyla izlenen toplam 16 hastanın geriye dönük olarak tıbbi kayıtları incelendi. Güncel yaşları, ilk atak ve tanı yaşları, sosyodemografik özellikleri, büyüme parametreleri, laboratuvar, radyoloji ve moleküler analiz bulguları kaydedildi. Hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışmanın etik kurul onayı "Çukurova Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu" tarafından verilmiştir. Çalışmanın verileri istatistik paket programı SPSS 23.0 sürümü ile analiz edildi. Verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri kullanıldı.

Bulgular

T2 eksikliği tanılı 15 hasta ve SCOT eksikliği tanılı bir hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların sekizi kız, sekizi erkekti. T2 eksikliği tanılı hastaların ilk bulgu yaşları ortalama $8,0 \pm 6,7$ ay (medyan: 6,0 ay, min-maks: 4 gün-29 ay) iken, tanıları ortalama $19,4 \pm 24,8$ ayda (medyan: 8,5 ay, min-maks: 4-98 ay) konulmuştu. SCOT eksikliği tanılı erkek hastanın güncel yaşı 112 ay idi. Başvuru semptomları altı hastada kusma, dört hastada hızlı nefes alıp verme, dört hastada emmeme, bir hastada nöbet iken bir hasta kardeş öyküsü nedeniyle yakınmaları başlamadan tarama amacıyla başvurmuştu. 13 hastanın anne ve babası akrabaydı. 11 hastada benzer aile öyküsü vardı; bunlardan biri bir indeks olgudan sonra doğan hasta bir kız kardeş iken, diğer dokuz hastanın kardeşleri indeks olgulardan önce benzer klinik tabloyla kaybedilmişlerdi.

SCOT eksikliği tanılı hastanın anne ve babası akrabaydı ve ailede nedeni bilinmeyen üç kardeş ölüm öyküsü vardı. İlk ketoasidoz atağı iki günlükken emmeme şikayetiyle fark edilen hasta organik asidemi ön tanısıyla izlenmişti. Akut atak sırasında alınan metabolik incelemelerinde özgün bulgu saptanamayan, ancak atak dışı rutin takipleri sırasında normal kan şekere rağmen ketozisi sebat eden hastaya bu bulgularla 28 aylıkken enzim ve mutasyon analiziyle tanı koyulabildi. Hastanın tüm izlemi boyunca yatış ve hemodiyalizasyon gerektiren toplam 5 ketoasidoz atağı oldu. Hastanın 6 yaşından sonra hiç metabolik dekompanzasyonu olmadı.

İlk atakta tüm hastaların ortalama kan pH'ları $7,07 \pm 0,13$ (min-maks 6,9-7,28) ve ortalama bikarbonat düzeyleri $5,4 \pm 2,1$ (min-maks 2,3-8,5) mmol/L olarak ölçüldü. Ayrıca, olguların tümünde kan ketonu 3 veya 4 pozitif. Altı hastada atağa eşlik eden hiperglisemi ve 10 hastada hipoglisemi gözlemlendi. Hastaların hiçbirinde hiperamonemi saptanmadı. T2 eksikliği olan hastaların dördünde trombositopeni, bunların da birinde ek olarak lökopeni görüldü. Diğer T2 eksikliği olan hastaların hiçbirinde derin anemi, lökopeni veya trombositopeni yoktu. SCOT eksikliği olan bir hastada ise ataklarının birinde bisitopeni

olması nedeniyle (hemoglobin 6,9 gr/dl, hematokrit %20,5 ve plateletler $50.000/\text{mm}^3$) öncelikle organik asidemi olabileceği düşünüldü. Tanısal tetkiklerden açılarnitin profilinde sekiz hastada C5:1 tiglilkarnitin yüksekliği ve dokuz hastada C5-OH karnitin yüksekliği saptandı. Organik asit analizinde 2-metil-3-hidroksibutirat ve tiglilglisin yüksekliği 14 hastada vardı (Tablo 1).

Hastaların hepsine protein kısıtlı ($1,5-2,0$ gr/kg/gün), yağ içeriği düşük (%20-30) ve hipoglisemiyi önlemek için sık aralıklı beslenme başlandı. 10 hastaya sekonder karnitin eksikliği nedeniyle karnitin desteği verildi. Bir hasta dirençli epilepsi nedeniyle üçlü antiepileptik tedavi aldı. Bir hastaya da hipotiroidi nedeniyle levotiroksin tedavisi başlandı.

İzlemleri süresince hastalarda ortalama $3,8 \pm 3,1$ (min-maks 1-13) atak izlendi. En geç atak görülme yaşı T2 eksikliği olan bir hastada 8 yaş 9 aydı. SCOT eksikliği olan bir hasta ve T2 eksikliği olan beş hastaya en az bir ketoasidoz atağında medikal tedaviye yeterli yanıt alınmadığı için hemodiyaliz yapıldı.

Moleküler incelemeyle; SCOT eksikliği olan hastada *OXCT1* geninde tanımlanmamış homozigot p.G422V mutasyonu, 10 T2 eksikliği tanılı hastanın yedisinde *ACAT1* geninde homozigot tanımlanmamış mutasyon, ikisinde bir alleli tanımlı bir alleli tanımlanmamış birleşik heterozigot mutasyon ve birinde homozigot tanımlı mutasyon saptandı (Tablo 1). Tüm hastaların anne ve babaları aynı mutasyonlar için heterozigottu.

Sekiz hastaya nörogörüntüleme yapıldı. İki hastada ventriküloperitoneal şant gerektiren hidrosefali, bir hastada ekstraaksiyel BOS mesafesinde artış, bir hastada araknoid kist ve hafif derecede temporal lob hipoplazisi ve bir hastada da bilateral kaudat nükleus ve putaminal düzeyde ve her iki eksternal kapsülde simetrik sinyal patolojileri olduğu görüldü. Nörogörüntülemesi normal olan ve olmayan hastaların ortalama atak sayıları arasında fark yoktu ($p > 0,05$).

Hastaların ortalama güncel yaşları 110,1±75,5 (min-maks 48-316) ay olup sekizi düzenli takibe devam etmekteydi. Kaybedilen hasta yoktu. Son kontrolde hastaların hiçbirinde ciddi kısa boy

(ortalama boy SDS: -0,77±0,86) veya kilo düşüklüğü (ortalama vücut ağırlığı SDS: -0,47±1,01) saptanmadı. Ancak daha geç tanı alan ve sık atak geçiren dört hastanın nöromotor gelişimleri akranlarından geriydi.

Tablo 1. Hastaların klinik, biyokimyasal ve genetik özellikleri

Hasta	Tanı	Mutasyon Analizi*§	Klinik Bulgular			Bazal Metabolik İncelemeler				Nöromotor gelişim
			İlk Atak Yaşı	Atak Sayısı	Son Atak Yaşı	C5-OH karnitin	C5:1 karnitin	İdrar tiglilglisin	İdrar 2-metil 3-OH butirat	
1	SCOT eks.	Homozigot p.G422V (c.1265G>T)	2 gün	5	70 ay	∅	∅	∅	∅	Normal
2	T2eks .	p.G53E/p.N375S (c.158G>A/c.1124A>G)	11 ay	2	19 ay	↑	↑	↑	↑	Normal
3	T2eks .	p.G53E/p.N375S (c.158G>A/c.1124A>G)	7 ay	3	17 ay	↑	↑	↑	↑	Normal
4	T2eks .	Homozigot p.G289* (c.865G>T)	5 ay	3	53 ay	↑	↑	↑	↑	Hafif MMR
5	T2eks .	Homozigot p.C126S (c.370T>A)	5 ay	4	20 ay	↑	∅	↑	↑	Normal
6	T2eks .	Homozigot p.G53E (c.158G>A)	5 ay	2	11 ay	↑	↑	↑	↑	Normal
7	T2eks .	Homozigot p.G289* (c.865G>T)	10 ay	1	10 ay	↑	↑	↑	↑	Normal
8	T2eks .	Homozigot p.I52T (c.155T>C)	6 ay	5	11 ay	↑	↑	↑	↑	Hafif MMR
9	T2eks .	Homozigot p.C119Y (c.356G>A)	6 ay	4	12 ay	↑	↑	↑	↑	Normal
10	T2eks .	Homozigot IVS11+2T>C (c.1163+2T>C)	7 ay	2	8 ay	↑	↑	↑	↑	Normal
11	T2eks .	Homozigot p.S137Ffs*37 (c.410-418delinsT)	4 ay	4	48 ay	↑	↑	↑	↑	Ağır MMR
12	T2eks .		15 ay	9	105 ay	∅	∅	↑	↑	Hafif MMR

13	T2eks	4 gün	13	96 ay	↑	↑	↑	↑	Normal
14	T2eks	29 ay	1	29 ay	↑	↑	↑	↑	Normal
15	T2eks	7,5 ay	2	11 ay	↑	↑	↑	↑	Normal
16	T2eks	2 ay	2	3 ay	↑	↑	↑	↑	Normal

eks.: eksikliği, MMR: motor ve mental gerilik

* SCOT eksikliği için *OXCT1* geni ve T2 eksikliği için *ACAT1* geni çalışılmıştır.

§Yeni tanımlanmış mutasyonlar koyu renkle belirtilmiştir.

Tartışma

Beta-ketotiolaz ve suksinil-KoA:3-ketoasit KoA transferaz ketoliz yolağında rol alan enzimleridir. Her iki enzimin eksikliğinde de süt çocukluğu döneminde başlayan ketoasidoz atakları görülür. Fiziopatolojiden; artan yaş, beslenmede anne sütü desteğinin azalması, yüksek proteinli beslenmeye geçiş ve beslenme aralıklarının açılmasıyla keton cisimlerinin kan şekeri regülasyonundaki rolünün daha belirgin hale gelmesi sorumlu tutulmaktadır.^{1,2} SCOT eksikliğinde ilk atağın hastaların yarısında yenidoğan döneminde diğer yarısında ise altı ay-iki yaş arasında olarak bildirilmektedir. Tek SCOT tanılı hastamızda ilk atak yaşamın ikinci gününde ortaya çıkmıştı. Literatürde T2 eksikliğinde ketoasidoz ataklarının hayatın ilk 6 ve 18. ayları arasında olduğu rapor edilmiştir, yenidoğan döneminde ilk atak nadir görülür.^{1,7-9} Olgu serimizde 13 hastada benzer yaşlarda ilk atak görülürken ilginç olarak bir hastada ilk atak 4 gün gibi erken bir yaşta ve bir hastada da 29 ay gibi daha geç bir yaşta meydana gelmiştir.

SCOT eksikliğinde tipik olarak atak döneminde hipoglisemi veya hipergliseminin derecesiyle orantısız bir ketozis ve atak dışı dönemde kalıcı ketozis olmaktadır.^{1,10} Organik asit analizi ve açilkarnitin profilinde tanısız metabolit bulunmaz, bu nedenle ataklar arasında izlemi olmayan ve kalıcı ketozisi saptanamayan hastalara tanı konulması güç olmaktadır.⁶ Benzer şekilde biz de tüm metabolik tetkikleri normal olan hastamıza

tekrarlayan ataklarda abartılı ketoasidoz ve ataklar arasında kalıcı ketozis olmasıyla tanı koyabildik. Aksine, T2 eksikliği olan hastalarda atak sırasındaki abartılı ketoasidoza atak dışı dönemlerde kalıcı ketozisin eşlik etmemesi ayırıcı tanıda önemli bir ipucu sağlamaktadır.^{7,11} T2 eksikliği tanılı hastalarımızın tümünde benzer şekilde ataklar arasında keton negatifti.

T2 eksikliğinde SCOT eksikliğinden farklı olarak hastaların organik asit analizinde 2-metil-3-hidroksibutirat ve tiglilglisin atılımı ile açilkarnitin profilinde de C5- OH karnitin ve C5:1 tiglilkarnitin yüksekliğinin görülmesi tanıda yol göstericidir.^{1,8} T2 eksikliği tanılı hastalarımızın bir kısmında tipik metabolik profil saptanırken diğer bir kısmında hem açilkarnitin profili hem de organik asit analizinde tüm metabolitlerin bir arada artmaması tanıları zorlaştırmıştır. Bunun sebebi, idrar ve kan örneklerinin atak dışı dönemde veya hemodiyaliz sonrası alınmış olması veya hastaların daha hafif mutasyonları taşıması olabilir. Tipik metabolik profil saptanmadığı zaman ketoliz defektli hastalar sıklıkla organik asidemi ön tanısı alabilmektedirler. Nitekim, dört T2 ve bir SCOT eksikliği olan toplam beş hastada atak döneminde ketoasidoza eşlik eden trombositopeni, lökopeni ve/veya anemi olması bizi de aynı tanı karmaşasına itmiştir.

Atak sayısı ve şiddeti hastalar arasında farklılık gösterir.^{1,7,8,12} Bunda rezidüel enzim aktivitesi, hastanın diyete uyumu, geçirdiği enfeksiyonların şiddeti ve

sayısı gibi pek çok intrinsik ve çevresel faktör rol oynayabilmektedir. Hatta aynı mutasyona ve benzer çevresel ortama sahip kardeşlerde bile klinik bulgular ve hastalık şiddeti farklılık gösterebilmektedir.^{13,14} Hastalarımızın altısında hemodiyaliz gerektiren ağır ketoasidoz atakları görülürken tüm izlem süresi boyunca medikal tedaviyle kısa sürede düzelen ve tek atağı olan hastalar da vardı. Ancak T2 tanılı hastaların dokuzunda farklı ve tanımlanmamış mutasyonlar olduğu için genotip ve atak ilişkisi net olarak ortaya konulamamıştır. Ketoasidoz atakları genellikle ilerleyen yaşla beraber azalmakta ve adölesan sonrası görülmemektedir.^{10,12,14} Literatürde 10 yaşından sonra nadir olsa da ketoasidoz atağının görüldüğü bildirilmiştir.^{11,12} Bizim serimizde de en son atak bir hastada 8 yaş 9 aylıkken oldu.

Nörogörüntüleme ile T2 eksikliği olan hastalarda bazal ganglion tutulumu ile serebralatrofi ve SCOT eksikliği olan hastalarda hipomyelinizasyon olduğu rapor edilmiştir.^{9,15,16} İki hastada V-P şant gerektiren hidrosefali, birinde atrofiye bağlı BOS mesafesinde artış, birinde bazal ganglion tutulumu ve diğer bir hastada da araknoid kist ve temporal lob hipoplazisi hastalarımızda saptadığımız ve bir kısmı literatürde bugüne kadar bildirilmeyen manyetik rezonans inceleme bulgularıydı. Bu olguların nöromotor gelişimleri de yaşlarına göre geriye. Atak sayısı ile nöromotor etkilenme arasında korelasyon olmaması şaşırtıcıydı. Literatürde de T2 eksikliğinde atak olmadan da nörolojik bulgular olabileceği bildirilmiştir.^{7,11,16}

Ketoliz defektleri tüm dünyada çok az sayıda hastada tanımlanmıştır.^{1,2,7-9,10,17} Olgu serimizin en ilginç özelliklerinden biri de hastalarımızın neredeyse tümünde farklı mutasyonlar olmasıydı. Bu da founder etkisinden çok genetik çeşitliliğe işaret eden bir bulgu olup ancak aynı mutasyona sahip daha fazla sayıda vaka tanımlandıktan sonra genotip ve fenotip ilişkisi konusunda yorum yapma olanağı sağlayacaktır.

Çalışmamız, literatüre ketoliz defektlerinde daha önce bildirilmeyen 10 mutasyon eklediği ve ülkemizden bildirilen

en geniş T2 eksikliği tanılı olguyu kapsadığı için sunulmak istendi.

Yazarların katkısı:

Çalışma Konsepti/Tasarımı: Fatma Derya Bulut, Berna Şeker Yılmaz, Faruk İncecik, Dinçer Yıldızdaş, Neslihan Önenli Mungan

Veri Toplama: Fatma Derya Bulut, Deniz Kor, Sebile Kılavuz, Neslihan Özcan

Veri Analizi/Yorumlama: Neslihan Önenli Mungan, Atıl Bişgin, Berna Şeker Yılmaz

Yazı Taslağı: Fatma Derya Bulut, Deniz Kor, Sebile Kılavuz, Berna Şeker Yılmaz, Atıl Bişgin, Neslihan Özcan

İçeriğin Eleştirel İncelenmesi: Faruk İncecik, Atıl Bişgin, Dinçer Yıldızdaş, Neslihan Önenli Mungan

Son Onay: Fatma Derya Bulut, Deniz Kor, Sebile Kılavuz, Berna Şeker Yılmaz, Neslihan Özcan, Faruk İncecik, Atıl Bişgin, Dinçer Yıldızdaş, Neslihan Önenli Mungan

Çıkar çatışması: Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Mali destek: Bu çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y. Ketone body metabolism and its defects. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:541-51.
2. Sass JO, Fukao T, Mitchell GA. Inborn Errors of Ketone Body Metabolism and Transport: An Update for the Clinic and for Clinical Laboratories. *J Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2018;6:1-7.
3. Hori T, Yamaguchi S, Shinkaku H, Horikawa R, Shigematsu Y, Takayanagi M, Fukao T. Inborn errors of ketone body utilization. *Pediatr Int* 2015;57:41-8.
4. Tildon JT, Cornblath M. Succinyl-CoA: 3-ketoacid CoA transferase deficiency. A cause for ketoacidosis

- in infancy. *J Clin Invest* 1972;51:493-8.
5. Daum RS, Lamm PH, Mamer OA, Scriver CR. A "new" disorder of isoleucine catabolism. *Lancet* 1971;2:1289-90.
 6. Fukao T, Shintaku H, Kusubae R, Zhang GX, Nakamura K, Kondo M, Kondo N. Patients homozygous for the T435N mutation of succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) do not show permanent ketosis. *Pediatr Res* 2004;56(6):858-863.
 7. Abdelkreem E, Harijan RK, Yamaguchi S, Wierenga RK, Fukao T. Mutation update on ACAT1 variants associated with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency. *Human Mutation* 2019;40:1641-1663.
 8. Nguyen KN, Abdelkreem E, Colombo R, Hasegawa Y, Can NTB, Bui TP, LE HT, Tran MTC, Nguyen HT, Trinh HT, Aoyama Y, Sasai H, Yamaguchi S, Fukao T, Vu DC. Characterization and outcome of 41 patients with beta-ketothiolase deficiency: 10 years' experience of a medical center in northern Vietnam. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(3), 395-401.
 9. Grünert SC, Schmitt RN, Schlatter SM, Gemperle-Britschgi C, Balci MC, Berg V, Çoker M, Das AM, Demirkol M, Derks TGJ, Gökçay G, Uçar SK, Konstantopoulou V, Korenke GC, Lotz-Havla AS, Schlune A, Staufner C, Tran C, Visser G, Schwab KO, Fukao T, Sass JO. Clinical presentation and outcome in a series of 32 patients with 2-methylacetoacetyl coenzyme A thiolase (MAT) deficiency. *Mol Genet Metab* 2017;122(1- 2), 67-75.
 10. Fukao T, Sass JO, Kursula P, Thimm E, Wendel U, Ficicoglu C, Monastiri K, Guffon N, Baric I, Zabot MT, Kondo N. Clinical and molecular characterization of five patients with succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812(5):619-624.
 11. Fukao, T., Sasai, H., Aoyama, Y., Otsuka, H., Ago, Y., Matsumoto, H., Abdelkreem, E. Recent advances in understanding betaketothiolase (mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase, T2) deficiency. *J Hum Genet* 2018;64(2), 99-111.
 12. Fukao, T., Scriver, C. R., &Kondo, N., 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(2), 109-114.
 13. Demir Köse M, Canda E, Kağnıcı M, İşgüder R, Ünalp A, Uçar SK, Bahr L, Britschgi C, Sass JO, Çoker M. Two Siblings with Beta-Ketothiolase Deficiency: One Genetic Defect Two Different Pictures. *J Pediatr Res* 2016;3:113-6.
 14. Thümmeler, S., Dupont, D., Acquaviva, C., Fukao, T., &DeRicaud, D. Different clinical presentation in siblings with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency and identification of two novel mutations. *Tohoku J ExpMed* 2010;220(1), 27-31.
 15. Canda E, Yazıcı H, Er E, Kalkan Uçar S, Gemperle-Britschgi C, Habif S, Onay H, Sass JO, Çoker M. Tekrarlayan ketoasidoz atakları: Keton metabolizma bozukluğu olabilir mi? (Recurrent ketoacidosis: Is it a ketone metabolism disorder?) *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2018;8(2):115-121.
 16. Paquay S, Bourillon A, Pichard S, Benoist JF, deLonlay P, Dobbelaere D, Fouilhoux A, Guffon N, Rouvet I, Labarthe F, Mention K, Touati G, Valayannopoulos V, de Baulny

HO,Elmaleh-Bergès M, Acquaviva-Bourdain C,Vianey-Saban C,Schiff, M. Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency: Basal ganglia impairment may occur independently of ketoacidosis. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(3), 415–422.

17. Abdelkreem E, Otsuka H, Sasai H, Aoyama Y, Hori T, El Aal MA, Fukao T. Beta- Ketothiolase deficiency: resolving challenges in diagnosis. *J Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2016;4: 1-9