

## Beta-ketotiyolaz eksikliği

### Bir vaka takdimi

Yasemin Üstünsalih İnan<sup>1</sup>, Tülin Revide Şaylı<sup>2</sup>, Gülnar Uysal<sup>2</sup>, Turgay Coşkun<sup>3</sup>

SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi <sup>1</sup>Pediatrici Asistanı, <sup>2</sup>Pediatrici Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>3</sup>Pediatrici Profesörü

**SUMMARY:** İnan Y, Şaylı TR, Uysal G, Coşkun T. (Department of Pediatrics, Social Security Ankara Hospital, Ankara, Turkey). Beta-ketothiolase deficiency: a Case Report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 316-319.

Beta-ketothiolase deficiency is a rare autosomal recessive disorder of isoleucine and ketone body metabolism. The disease is characterized by attacks. Ketoacidosis, vomiting and dehydration, lethargy and coma may be seen during attacks. A 15-month-old male was admitted to our hospital with severe acidosis and dehydration. The patient was comatose. Ketoacidosis was suspected because of the odor of acetone on his breath. Blood glucose level was 220 mg/dl and urine ketone was 4+. Branched chain amino acid levels were elevated in his blood sample. Organic acid analysis of urine revealed 2-methylacetoacetyl-CoA thiolase deficiency. Beta-ketothiolase deficiency should be considered in the differential diagnosis of ketoacidosis, although it is a rare metabolic disorder.

**Key words:** ketoacidosis, metabolic disease.

**ÖZET:** Beta-ketotiyolaz eksikliği izolösün ve keton metabolizmasının seyrek görülen, otozomal resesif geçiş gösteren bir bozukluğudur. Hastalık ataklar halinde gider. Ataklar sırasında ketoasidoz, kusma, dehidratasyon, letarjiden komaya kadar gidebilen santral sinir sistemi bulguları görülebilir. Sunduğumuz 15 aylık erkek hasta ağır metabolik asidoz, dehidratasyon ve koma tablosunda getirildi. Ağızda alınan aseton kokusu ile ketoasidoz olabileceği düşünüldü. Kan şekeri 220 mg/dl ve idrarında keton (4+) idi. Kan amino asitleri kromatografisinde dallı zincirli amino asitlerde artış saptandı. İdrar organik asit incelemesi 2-metilasetoasetil-CoA tiyolaz eksikliği ile uyumlu idi. Seyrek görülmekle birlikte ketoasidoza yol açan hastalıklar içerisinde düşünülmesi gereken bir hastalık olması nedeniyle bu vaka sunuldu.

**Anahtar kelimeler:** ketoasidoz, metabolik hastalık.

Beta-ketotiyolaz (2-metilasetoasetil-CoA tiyolaz,T2) eksikliği izolösün ve keton metabolizmasının seyrek görülen bir bozukluğudur<sup>1-3</sup>. İzolösün katabolizmasında son basamağı katalize eden bu enzim hem ketoliz hem de ketogenezde anahtar rol oynamaktadır. Hastalık ketoasidoz, kusma, dehidratasyon ve komaya kadar gidebilen letarji ile karakterizedir. Tanı idrarda 2-metil-3-hidroksi bütirik asit, tiglilglisin ve bazen 2-metilasetoasetik asitin anormal düzeyde atılımı ile veya rezidüel enzim aktivitesinin ölçülmesiyle konulmaktadır<sup>2</sup>. Günümüze dek literatürde ülkemizden hiperglisinemi ile birlikte olan bir vaka bildirilmiştir<sup>4</sup>.

Burada seyrek görülmekle birlikte ketoasidoza yol açan hastalıklar içerisinde düşünülmesi gereken bir hastalık olması nedeni ile bu vaka sunulmuştur.

### Vaka Takdimi

Onbeş aylık erkek hasta SSK Çocuk Hastanesi'ne bilinç kaybı ve solunum sıkıntısı nedeniyle getirildi. Öyküsünden dört gün önce başlayan öksürük, beslenememe şikayetlerinin olduğu, bir gün önce de huzursuzluk ve uykuya eğimli geliştiği, daha sonra hızlı ve derin soluk alıp verme, bilinç kaybı gelişmesi

üzerine hastanemize gönderildiği öğrenildi. Özgeçmişinden, halen anne sütü ile beslendiği ve diğer besinleri reddettiği, soygeçmişinden anne baba arasında akrabalık olmadığı, ilk iki gebeliğin abortusla sonuçlandığı ve iki sağlıklı kız kardeşin olduğu öğrenildi. Anne ailenin tek yaşayan çocuğu olup diğer altı gebelik abortus ve ölü doğum ile sonuçlanmıştı.

Fizik muayenesinde genel durumu kötü, bilinci kapalı olup Kussmaul solunumu vardı. Nabız 170/dk, kan basıncı 75/40 mmHg, solunum sayısı 62/dk, vücut ısı 37.2 °C/aksiller, vücut ağırlığı 12 kg, boy 81 cm, baş çevresi 52 cm idi. Deri rengi soluk, turgor ve tonus azalmıştı, ağız kuruluğu vardı. Ağızda aseton kokusu alındı. Subkostal ve interkostal retraksiyonları, ralleri vardı, karaciğer midklaviküler hatta 2 cm palpe edildi, barsak sesleri hipoaktif idi. Hipotonikti ve ağırlı uyaranlara yanıtı yoktu.

Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 8.1 gr/dl, lökosit sayısı 41700/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 727000/mm<sup>3</sup>, MCV 61.3 fl idi. Periferik kan yaymasında %52 granülosit, %12 lenfosit, %32 çomak, %4 monosit, anizositoz, poikilositoz, belirgin hipokromi ve toksik granülasyon saptandı. Kan pH'sı 6.8, PO<sub>2</sub> 98 mmHg, PCO<sub>2</sub> 12 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 2.9 mEq/L, baz açığı (BE) -24.3 mEq/L, kan şekeri 220 mg/dl, üre 69 mg/dl, potasyum 6.7 mEq/L, AST 70 IU/L, LDH 1614 IU/L, amonyak 160 µg/dl (normali 45-80 mp/dl), laktik asit 23 mg/dl (normali 10-14 mp/dl), pürivik asit 6.6 mg/dl (normali 0.5-1.0 mg/dl), kan salisilat düzeyi 3 mg/dl bulundu. İdrar incelemelerinde keton 4+, protein 1+ idi. Akciğer grafisinde bilateral parakardiyak infiltrasyonlar saptandı.

Kağıt kromotografisiyle kanda dallı zincirli amino asitlerde artış, idrarda α-ketoasit (++) saptandı. Gaz kromotografisi ve kütle spektrometresi ile idrar organik asit incelemesinde beta ketotiyolaz eksikliği ile uyumlu bulgular saptandı (Tablo I).

**Tablo I.** Hastanın idrar organik asit inceleme bulguları

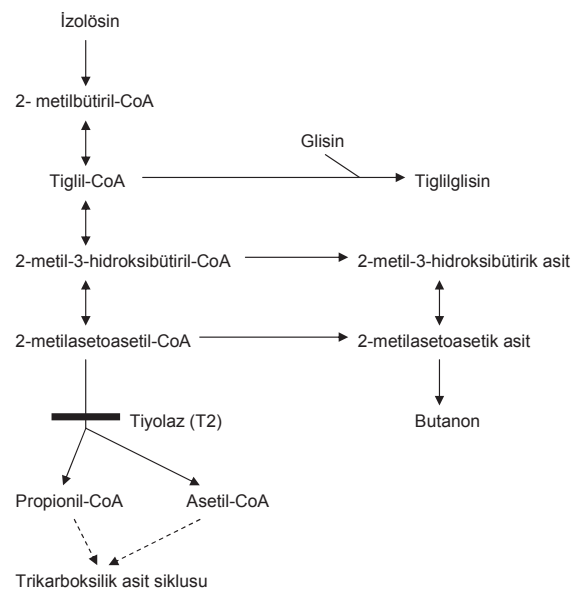
| Organik asit              | İdrar (µmol/mol kreatinin) |
|---------------------------|----------------------------|
| 3-OH bütirik asit         | 92830                      |
| Laktik asit               | 2240                       |
| Asetoasetat               | 520                        |
| 2-metil-3-OH bütirik asit | 520                        |
| Tigililglisin             | 130                        |
| Adipik asit               | 130                        |

Hastanın asidozuna yönelik intravenöz hidrasyon ve alkalinizasyon tedavisi ve akciğer enfeksiyonuna yönelik olarak sefotaksim 200 mg/kg/gün başlandı. Asidozu düzelmeyince periton diyalizi açıldı. 48 saatlik periton diyalizi sonrasında hastanın asidozu ve genel durumu düzeldi. Proteinden kısıtlı diet (0.5-1 gr/kg) ve L-karnitin 100 mg/kg/gün tedavisi ile bir hafta sonrasında tamamen semptomsuz hale gelen hasta taburcu edildi. Hasta bir ay sonra değerlendirildiğinde motor ve mental gelişimi normaldi.

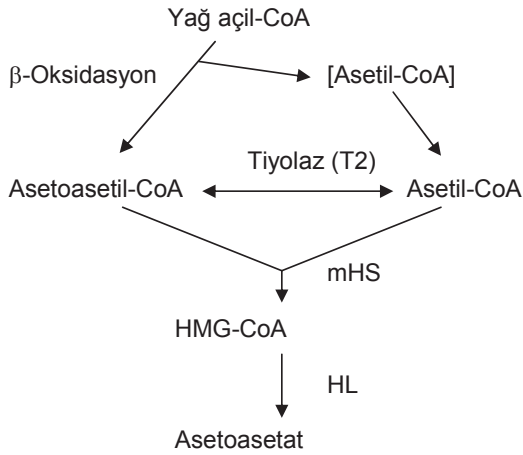
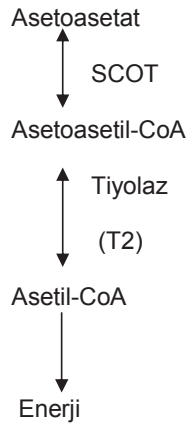
## Tartışma

2-metilasetoasetil-CoA tiyolaz eksikliği izölösün katabolizmasının bir bozukluğudur<sup>5-7</sup>. Nadir görülen bu hastalık ilk kez Daum ve arkadaşları tarafından 1971 yılında tanımlanmıştır<sup>6,8</sup>. Otozomal resesif geçiş gösterdiği bildirilmektedir<sup>2,5</sup>. Bu enzim hem izölösün katabolizmasında hem de keton cisimciklerinin metabolizmasında anahtar enzimdir. Periferik dokularda asetoasetil-CoA'nın asetil-CoA ya yıkımını sağlayarak ketolizde, karaciğerde ise asetoasetil-CoA yapımını sağlayarak ketogenezde anahtar rol oynamaktadır (Şekil 1 ve 2)<sup>2,8,9</sup>. Bu enzim mitokondriyal bir tiyolaz olup diğer ketotiyolazlardan farklı olarak potasyum ile aktive olmaktadır<sup>2,10</sup>.

Hastalık ataklar halinde gider. Ataklar arasında fizik ve mental gelişim normaldir<sup>8</sup>. Ataklar sırasında ketoasidoz, kusma, dehidratasyon ve



**Şekil 1.** İzölösün metabolizması.

*Hepatosit mitokondrisinde ketogenez:**Periferik dokularda hücre mitokondrisinde ketoliz*

Şekil 2. Keton cisimcikleri metabolizması (HMG-CoA 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA, mHS mitokondrial HMG-CoA sentaz, HL HMG-CoA liyaz, SCOT süksinil-CoA:3-ketoasid CoA transferaz).

letarjiden komaya kadar gidebilen santral sinir sistemi bulguları görülebilir. Santral sinir sistemi bulguları ensefalopati, hipotoni, huzursuzluk, ataksi, konuşma bozuklukları, letarji, koma gibi değişkenlik gösterir. Enfeksiyonlar veya artmış protein alımı ile ataklar tetiklenebilmektedir<sup>2,5,7,8</sup>. Bununla birlikte bazı hastaların asemptomatik olduğu bildirilmiştir<sup>5,7,11</sup>. Hastamızda ağır metabolik asidoz, dehidratasyon ve koma tablosu vardı. Alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle olabileceği gibi ek besinlerin yeni başlanması ile protein alımının artması sonucu hastalığın tetiklenmiş olabileceğini düşündük. Hastamızın atak sonrasında fizik ve mental gelişimi normaldi.

Ataklar sırasında kan şekeri genellikle normal veya yüksektir<sup>8</sup>. Bazı hastalarda ise hipoglisemi bildirilmiştir<sup>1,12</sup>. Hastamızda olduğu gibi hipergliseminin eşlik ettiği ketoasidozun diyabetik ketoasidozdan ayırt edilmesi gerekir<sup>13</sup>. Çocukluk çağında insülin bağımlı diyabetes mellitus, dallı zincirli amino asit metabolizma bozuklukları (maple syrup urine disease-MSUD, metilmalonik, propiyonik ve izovalerik asidemiler), konjenital laktik asidoz (multipl karboksilaz ve piruvat karboksilaz eksikliği), glukoneogenez (glukoz 6-fosfataz, fruktoz-1,6-difosfataz) ve glikojen sentez enzim (glikojen sentaz) defektleri ve ketoliz defekti (3-oksosit-CoA transferaz ve 2-metil asetoasetil Co-A tiyolaz eksikliği) gibi bazı metabolik hastalıklar ketoasidoza neden olabilir<sup>8</sup>.

Kan ve idrar asetoasetat düzeyinde artış salisilizmi taklit edebilir<sup>3,6,8,10</sup>. Hastamızda salisilat alımı olmamasına rağmen kan salisilat düzeyi 3 mg/dl saptandı. Bu değer idrar asetoasetat konsantrasyonundaki artışın salisilizm benzeri tabloya yol açtığını desteklemektedir.

Kan laktik asit düzeyi normal<sup>6,7,13</sup> veya yüksek<sup>3,14,15</sup> olabilir. Hastalarda hafif hiperamonemi bildirilmektedir<sup>1,6</sup>. Kan amino asitleri normal<sup>8</sup> olabileceği gibi hiperglisinemi<sup>5</sup> ve dallı zincirli amino asitlerde artış görülebilir<sup>13,16</sup>. Hastamızda hiperlaktik asidemi, hafif hiperamonemi ve kan dallı zincirli amino asit düzeylerinde artış vardı.

Gaz kromatografisi ve kütle spektrometresi ile idrarda 2-metil-3-hidroksibütirik asit, tiglilglisin bazen de 2-metilasetoasetatın yüksek miktarda atılımı karakteristiktir<sup>1,2,5,7,8</sup>. Hastamızın bu yöntemle bakılan idrarında 2-metil-3-hidroksibütirik asit, tiglilglisin ve 2-metil asetoasetat düzeyleri yüksekti.

Hastalığın tanısında kromatogram tipik olmakla birlikte kesin tanı için enzim çalışması önerilir<sup>6,7,14</sup>. Ancak idrarda metabolitlerin artmış atılımına rağmen konvansiyonel enzim çalışmalarının normal sonuç verebildiği de bildirilmiştir<sup>2,5,11,17</sup>.

Enzimin kromozomal lokusu "11q22.3-q23.1" dir<sup>18</sup>. Sık görülen bir mutasyon yoktur. Farklı mutasyonlar bildirilmiş olup fenotip/genotip ilişkisi bulunamamıştır<sup>19-22</sup>.

Hastalarda gelişen asidoz çoğunlukla alkalinizasyon tedavisi ile kolaylıkla düzeltilirse de<sup>11</sup> bazı hastalarda, hastamızda olduğu gibi, periton diyalizine ihtiyaç olabilmektedir<sup>3</sup>. Hastalığın uzun süreli tedavisinde protein kısıtlı diyet ve karnitin (200 mg/kg/gün) verilmesi önerilmektedir<sup>2</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Zschocke J, Ruiter JPN, Brand J, et al. Progressive infantile neurodegeneration caused by 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency: a novel inborn error of branched-chain fatty acid and isoleucine metabolism. *Pediatr Res* 2000; 48: 852-855.
2. 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.
3. Monastiri K, Amri F, Limam K, et al.  $\beta$ -Ketothiolase (2-methylacetoacetyl-CoA) deficiency: a frequent disease in Tunisia? *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 932-933.
4. Altıntaş B, Teziç T, Coşkun T, et al. Beta-ketothiolase deficiency. *Türk J Pediatr* 1992; 34: 43-46.
5. Wajner M, Sanseverino MT, Giugliani R, et al. Biochemical investigation of a Brazilian patient with a defect in mitochondrial acetoacetyl-coenzyme-A thiolase. *Clin Genet* 1992; 41: 202-205.
6. Hiyama K, Sakura N, Matsumoto T, Kuhara T. Deficient beta-ketothiolase activity in leukocytes from a patient with 2-methylacetoacetic aciduria. *Clin Chim Acta* 1986; 155: 189-194.
7. Gibson KM, Feigenbaum ASJ. Phenotypically mild presentation in a patient with 2-methylacetoacetyl-coenzyme A ( $\beta$ -keto) thiolase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 712-713.
8. Saudubray JM, Specola N, Middleton B, et al. Hyperketotic states due to inherited defects of ketolysis. *Enzyme* 1987; 38: 80-90.
9. Fukao T, Song X, Mitchell GA, et al. Enzymes of ketone body utilization in human tissues: protein and messenger RNA levels of succinyl-coenzyme A (CoA): 3-ketoacid CoA transferase and mitochondrial and cytosolic acetoacetyl-CoA thiolases. *Pediatr Res* 1997; 42: 498-502.
10. Robinson BH, Sherwood WG, Taylor J, et al. Acetoacetyl CoA thiolase deficiency: a cause of severe ketoacidosis in infancy simulating salicylism. *J Pediatr* 1979; 95: 228.
11. Fukao T, Kodama A, Aoyanagi N, et al. Mild form of beta-ketothiolase deficiency (mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency) in two Japanese siblings: identification of detectable residual activity and cross-reactive material in EB-transformed lymphocytes. *Clin Genet* 1996; 50: 263-266.
12. Leonard JV, Middleton B, Seakins JW. Acetoacetyl CoA thiolase deficiency presenting as ketotic hypoglycemia. *Pediatr Res* 1987; 21: 211-213.
13. Fontaine M, Briand G, Ser N, et al. Metabolic studies in twin brothers with 2-methylacetoacetyl-CoA thiolase deficiency. *Clin Chim Acta* 1996; 255: 67-83.
14. Aramaki S, Lehotay D, Sweetman L, et al. Urinary excretion of 2-methylacetoacetate, 2-methyl-3-hydroxybutyrate and tiglylglycine after isoleucine loading in the diagnosis of 2-methylacetoacetyl-CoA thiolase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1991; 14: 63-74.
15. Hartlage P, Eller G, Carter L, et al. Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency. *Biochem Med Metab Biol* 1986; 36: 198-206.
16. Renom G, Fontaine M, Rolland MO, et al. A new case of 2-methylacetoacetyl-CoA thiolase deficiency. *J Inher Metab Dis* 2000; 23: 751-753.
17. Zhang GX, Fukao T, Rolland M, et al. Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency: T2-deficient patients with "mild" mutation(s) were previously misinterpreted as normal by the coupled assay with tiglyl-CoA. *Pediatr Res* 2004; 56: 60-64.
18. Masuno M, Kano M, Yamaguchi S, et al. Chromosome mapping of the human mitochondrial acetoacetyl-coenzyme A thiolase gene to 11q22.3-q23.1 by fluorescence in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1992; 60: 121-122.
19. Fukao T, Nakamuro H, Song XQ, et al. Characterization of N93S, I312T, and A333P missense mutations in two Japanese families with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency. *Hum Mutat* 1998; 12: 245-254.
20. Fukao T, Yamaguchi S, Tomatsu S, et al. Evidence for a structural mutation (347 Ala to Thr) in a German family with 3-ketothiolase deficiency. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 179: 124-129.
21. Nakamuro K, Fukao T, Perez-Cerda C, et al. A novel single-base substitution (380>T) that activates a 5-base downstream cryptic splice-acceptor site within exon 5 in almost all transcripts in the human mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase gene. *Mol Genet Metab* 2001; 72: 115-121.
22. 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.