

## Olgu Sunumu: Case Report

# Komayla Başvuran ve Vokal Kord Distonisi Gelişen Nadir Bir Beta Ketotiyolaz Eksikliği Vakası

## Beta Ketothiolase Deficiency Manifested With Coma and Vocal Cord Dystonia: A Rare Case Report

Osman Yeşilbaş<sup>1</sup>, Hasan Serdar Kıhtır<sup>1</sup>, Hamdi Murat Yıldırım<sup>1</sup>, Hasan Önal<sup>2</sup>, Esra Şevketoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

Beta ketotiyolaz eksikliği izolösün ve keton cisimlerinin metabolizmasında yer alan asetoasetil-CoA tiyolaz enziminde eksiklik sonucu oluşan organik asidemidir. Yüksek anyon açıklı derin metabolik asidoz ve koma nedeniyle başvuran 7 aylık erkek hastaya beta ketotiyolaz eksikliği tanısı konuldu. Tedavisi sırasında bazal ganglion tutulumuna bağlı olduğu düşünülen vokal kord distonisi gelişti. Olgu hem literatürde nadir görülmesi hem de vokal kord distonisi ile birlikte seyreden olgu sunumu bulunmaması nedeniyle sunuldu. CAYD 2014;1(2):105-108.

Anahtar kelimeler: Beta ketotiyolaz eksikliği, vokal kord distonisi, metabolik asidoz

### SUMMARY

Beta ketothiolase deficiency is an organic asidemia of isoleucine catabolism and ketone body metabolism which caused by acetoacetyl-CoA thiolase enzyme deficiency. We diagnosed a ketothiolase deficiency in 7 months old boy who was admitted with high anion gap metabolic acidosis and coma. Vocal cord dystonia was occurred in the course of treatment which was believed to be caused by basal ganglia involvement of disease. The case is reported because there is no case reports about beta ketothiolase deficiency with vocal cord dystonia in the literature. CAYD 2014;1(2):105-108.

Keywords: Beta ketothiolase deficiency, vocal cord dystonia, metabolic acidosis

## GİRİŞ

Beta ketotiyolaz eksikliği, izolösün ve keton metabolizmasının doğumsal olarak bozuk olduğu, otozomal resesif geçen ve çok nadir görülen bir metabolik hastalıktır. Hastalık mitokondriyal bir enzim olan asetoasetil-CoA tiyolaz eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (1-3). Hastalık enfeksiyon, dehidratasyon ve stres gibi durumlarda ketoasidoz episodları şeklinde ortaya çıkar. Klinik çok değişken olup yenido-

ğan ve süt çocukluğu döneminde kusma, ishal, beslenme intoleransı, letarji ve hayatı tehdit edebilen komaya sebep olabilirken, erişkin döneme kadar sessiz seyreden vakalar da mevcuttur (4). Tanı idrar organik asit analizinde 2-metil 3-hidroksi bütirik asit, tiggilglisin, 2-metil asetoasetik asit seviyelerinde artış ve doku fibroblast kültürlerinde enzim aktivitesinin tayini ile konulmaktadır (3).

Bu yazıda ağır ketoasidoz ve koma tablosuyla başvuran, beyin manyetik rezonans incelemesinde

bazal ganglion tutulumu olup vokal kord distonisi gelişen beta ketotiyolaz eksikliği olgusu, çok nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

### OLGU SUNUMU

7 aylık erkek hasta öksürük, hırıltı, solunum sıkıntısı ve yüksek anyon açıklı metabolik asidoz nedeniyle dış merkezde entübe edilip tarafımıza sevkedildi. Anne ve babası teyze çocukları olan hasta ailenin ikinci çocuğu olup kardeşinde benzer bir hastalık mevcut değildi. Özgeçmişinde patolojik bulgu saptanmayan hastanın ilaç kullanma öyküsü yoktu.

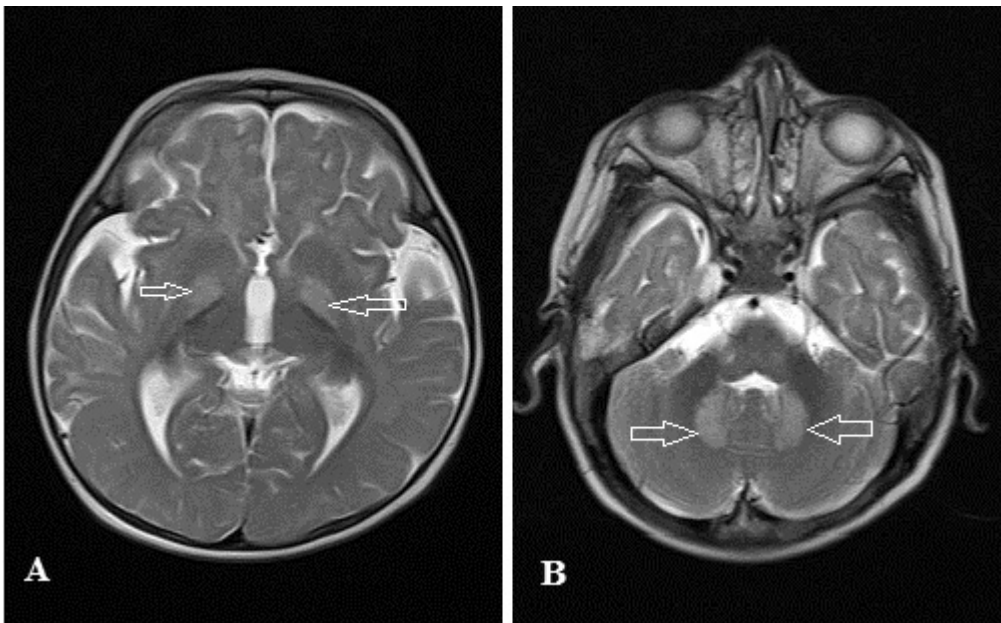
Yoğun bakım ünitesine gelişinde yapılan fizik muayenesinde; hastanın genel durumu kötü, bilinci kapalı, dehidrate görünümde, göz küreleri çökük ve deri turgoru azalmıştı. Sinir sistemi muayenesinde; gloskow koma skoru 8, hipotonik, ışık refleksi bilateral pozitif, derin tendon refleksleri azalmış, ağırlı uyarana yanıtı yoktu. Solunum sistemi muayenesinde entübe, akciğer sesleri dinlemekle bilateral kaba ve ekspirasyonu uzundu. Dolaşım sistemi muayenesinde, kalp tepe atımı 168/dk, kan basıncı 78/52 (mean: 60) mmHg, S1, S2 doğal, ritm bozukluğu yoktu. Gastrointestinal sistem muayenesinde patoloji saptanmayan, organomegalisi olmayan hastanın aksiller vücut ısısı 37.5 C, vücut ağırlığı 7300 gram (25-50 persantil), boy 66,5 cm (50 persantil), baş çevresi 43.5 cm (25-50 persantil) saptandı.

Labaratuvar incelemelerinde; kan gazında pH 7.05, pCO<sub>2</sub> 19,9 mmHg, bikarbonat 5,5 mmol/L, laktat 1,5 mmol/L (0,4-2,2 mmol/L), baz açığı -24,9 mmol/L, anyon açığı 21,5 olarak saptandı. Tam kan

sayımında lökosit 17200/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 10,1 g/dl, hematokrit %31,7, trombosit sayısı 682.000/mm<sup>3</sup> idi. Serum elektrolitleri, kan şekeri, amonyak düzeyi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal olan hastanın idrar tetkikinde ketonun +4 olduğu görüldü. Çekilen PA akciğer grafisinde bilateral parakardiyak infiltrasyonu olan hastanın C reaktif protein değeri 1,33 mg/dl (0,01-0,5 mg/dl) olarak saptandı. Hastadan atak anında Tandem Mass Spectrometry ile açıl karnitin profili, kan aminoasitleri ve idrar organik asit düzeyi tetkikleri gönderildi.

Pnömonisi, metabolik asidozu, idrar tetkikinde +4 ketonu olan hastaya uygun antibiyotik, intravenöz % 5 dekstroz ve bikarbonat tedavisi uygulandı. İki gün sonra idrar ketonu düzelmeyen ve kan gazında metabolik asidozu devam eden hastanın sıvısındaki dektroz oranı %10 a çıkılıp 0,05 Ü/kg/saat dozundan insülin infüzyonu başlandı. Bu tedaviden 24 saat sonra metabolik asidozu düzeldi ve idrar ketonu kayboldu. Hipotonisi ve uyku hali devam eden hastanın çekilen beyin manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral dentat nükleuslarda, substantia nigrada ve bilateral globus palliduslarda T2 serilerde simetrik yüksek sinyalli alanlar mevcuttu. Kontrast madde enjeksiyonu sonrasında bu alanlarda kontrast tutulumu izlenmedi. Difüzyon serilerde bu alanlarda yaygın kısıtlı difüzyon bulguları vardı (Şekil 1). Yatışının 72. saatinde bilinci ve hipotonisi düzelen hasta ekstübe edildi.

Atak esnasında alınan idrar organik asit değerlendirmesinde beta ketotiyolaz eksikliği ile uyumlu



**Şekil 1. A:** Her iki globus pallidusda, **B:** Serebellumda her iki dentat nükleus düzeyinde T2 ağırlıklı serilerde yüksek sinyalli alanlar.

olarak 3-hidroksibütirik asit 600,8 mg/g kreatinin (<5 mg/g kreatinin), tiglilglisin 512,8 mg/g kreatinin (<5 mg/g kreatinin) olarak saptandı. Tandem Mass Spectrometry ile yapılan açıl karnitin profilinde 3-hidroksi bütiril karnitin: 0,87  $\mu\text{mol/L}$  (0-0,48  $\mu\text{mol/L}$ ), 3- hidroksi izovaleril karnitin: 1,44  $\mu\text{mol/L}$  (0-0,8  $\mu\text{mol/L}$ ) bulundu.

Mevcut klinik, labaratuvar ve görüntüleme sonuçları ile beta ketotiyolaz eksikliği tanısı konulan hastaya proteinden fakir diyet ve karnitin tedavisi başlandı. Hastanın yatışının birinci haftasında iç çekme tarzında kısa periyotlu inspirasyonların eşlik ettiği solunum paterni gelişti. Akciğer dinleme bulgusu normal, saturasyonu düşmeyen ve kan gazı bozulmayan hasta kulak burun boğaz bölümüne konsülte edildi. Direkt laringoskopi ile larenks ve vokal kord muayenesi yapıldı. Laringoskopide vokal kord distonisi saptandı ve takip önerildi. Hastanın bu mevcut tablosu beyin manyetik rezonans incelemede tespit edilen bazal ganglion lezyonlarına bağlı vokal kord distonisi olarak yorumlandı. Hastanın vokal kord distonisi 72 saat sonra kayboldu. Hastamız yatışının 14. gününde genel durumunun stabilleşmesi, yoğun bakım ihtiyacının kalmaması ve mevcut tedavisine devam edilmek üzere çocuk metabolizma bölümü olan dış merkeze sevk edildi.

### TARTIŞMA

İlk kez Daum ve arkadaşları tarafından 1971 yılında tanımlanan beta ketotiyolaz eksikliği otozomal resesif geçişli çok nadir görülen bir organik asidemidir (5). Bu hastalıkta hem izolösin katabolizmasında hem de keton metabolizmasında anahtar role sahip 2- metil asetoasetil CoA tiyolaz enzimi eksiktir (1-6). Mitokondri içerisinde bulunan 2- metil asetoasetil CoA tiyolaz izolösin katabolizmasında 2- metil asetoasetil CoA'dan propionil CoA oluşumunu geri dönüşümsüz olarak katalizler. Karaciğerde bulunan 2- metil asetoasetil CoA tiyolaz enzimi asetasetil CoA'nın yapımını sağlayarak ketogenezde, periferik dokularda ise asetoasetilCoA'nın asetilCoA'ya yıkımını sağlayarak ketolizde yani keton cisimciklerinin enerji üretiminde rol almaktadır (7).

Beta ketotiyolaz eksikliğinin klinik bulguları çok değişken olup, ataklar şeklinde ortaya çıkıp ataklar arasında hastalar genellikle normaldir. Hastalık genellikle yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde kusma, ishal, beslenememe, letarji, ketoasidoz ve derin komaya neden olabilmektedir (4). Litaratürde Monastiri ve ark nın bildirdiği 4 olgunun ikisinde böbrek yetersizliğine neden olan derin metabolik asidoz gelişmiş ve bu iki olgu periton diyalizi tedavisi almıştır (8). Bazı hastalar ise erişkin döneme kadar klinik bulgu vermeyebilir. Atakları genellikle

artmış protein alımı ve enfeksiyonlar tetiklemektedir (4).

Bizim hastamızda ağır metabolik asidoz, dehidratasyon ve koma tablosu mevcuttu. Daha öncesinde normal nöromotor gelişime sahipti ve herhangi bir sağlık problemi yoktu. 2 gündür öksürük, hırıltı ve ateş şikayeti ile hastaneye başvurmuş ve akut bronşiyolit tanısı ile tedavi edilmişti. Hastamızın metabolik asidozu uygun sıvı, bikarbonat ve insülin tedavisi ile 72 saat sonra düzeldi ve diyaliz ihtiyacı olmadı. Beta ketotiyolaz eksikliğinde hipoglisemi veya hiperglisemi olabilmektedir fakat bizim hastamızda başvuru anında ve yoğun bakımda yatışı sırasında kan şekerleri normal seyretti.

Hastalağın kesin tanısı deri fibroblastlarındaki asetoasetil-CoA tiyolaz enzim düzeyinin düşüklüğünün gösterilmesiyle konulmaktadır. Fakat klinik uyumla beraber idrar organik asit ve tandem mass spectrometry ile bakılan açıl karnitin profili tanı için yeterlidir. Mitokondriyal asetoasetil-CoA tiyolaz eksikliği çalışma grubunun 2001 yılında yayınlanan çalışmasında tanının idrar organik asit analizi ile konulup deri fibroblast kültüründe enzim tayinin kesin tanı için kullanılabileceği bildirilmiştir. Bu hastalıkta gaz kromatografisi ve kütle spektrometrisi ile idrarda 2-metil 3-hidroksibütirik asit, tiglilglisin ve 2-metilasetoasetatın atılımı artmaktadır (3). Bizim hastamızda bakılan idrar organik asit analizinde 2-metil 3-hidroksibütirik asit ve tiglilglisin düzeyi yüksek saptandı. Hastamızın Tandem Mass Spectrometry ile bakılan açıl karnitin profilinde 3-hidroksi bütiril karnitin ve 3- hidroksi izovaleril karnitin düzeyi beta ketotiyolaz eksikliği ile uyumlu olarak yüksek saptandı.

Hastamızın yatışının 8. gününde hıçkırık tarzında kısa periyotlu inspirasyonu gelişti. Hastamızın 2 gün sonra mevcut şikayetleri azalmaya başladı ve oral olarak beslenme başlandı. Biz hastamızın mevcut klinik tablosunu hastalığın bazal ganglion tutulumuna bağlı larinks tutulumu ile giden lokal distoni olabileceğini düşündük. Bildiğimiz kadarıyla literatürde bu klinik ile giden bir beta ketotiyolaz eksikliği görülen ilk vakadır.

Beta ketotiyolaz eksikliğinin seyri proteinden fakir diyet, enfeksiyon ve dehidratasyon durumlarında erken tedavi ile beraber iyi olup tamamen asemptomatik olarak yaşamlarını sürdürebilirler. Sewell ve ark 8 yaşında tanısı konulup, 30 yaşında iken sorunsuz bir hamilelik ile bebek doğuran bir olgu bildirmişlerdir (9). Biz hastamızı proteinden fakir diyet ve karnitin tedavisi sonrasında yoğun bakım ihtiyacının kalmaması, aile eğitimi ve takiplerinin yapılması amacıyla metabolizma servisine transfer ettik.

Akraba evliliğinin oldukça sık olduğu ülkemiz şartlarında kusma, dehidratasyon, bilinç değişikliği

ği, anyon açığı olan metabolik asidoz ve hiperketonemi varlığında kan şekeri anormalliği olsun yada olmasın beta ketotiyalaz eksikliği akılda tutulmalı ve ayırıcı tanıda düşünülmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Fukao T, Yamaguschi S, Orii T, Hashimoto T. Molecular basis of  $\beta$ -ketothiolase deficiency: mutations and polymorphisms in the human mitochondrial acetoacetyl-coenzyme A thiolase gene. *Hum Mutat* 1995; 5: 113-20.
2. 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*. (8th ed). NewYork: McGraw-Hill, 2002: 2327-2356.
3. Fukao T, Scriver CR, Kando 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: 109-14.
4. Sweetman L, Willams JC. Branchedchain organic acidurias. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Vale DV (eds). *The Metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995: 1387-422.
5. Daum RS, Lamm P, Mamer OA, Scriver CR. A "new" disorder of isoleucine catabolism. *Lancet* 1971; 2:1289-90.
6. Fukao T. Beta ketothiolase deficiency. *Orphanet Encyclopedia*, September 2001.
7. Rezvani I, Rosenblatt DS. Valine, leucine, isoleucine and related organic acidemias. In: Behrman R E, Kliegman R M, Jenson H B (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 409-33.
8. Monastiri K, Amri F, Limam K, Kaabachi N, Guediche M N. @- Ketothiolase (2-ethylacetoacetyl-CoA thiolase) deficiency: a frequent disease in Tunisia? *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 932-3.
9. Sewell AC, Herwig J, Wiegatz I, et al. Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase ( $\beta$ -ketothiolase) deficiency and pregnancy. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 441-2.