

## 3-Hidroksi-3-Metil Glutaril Koenzim-A Liyaz Eksikliği

### 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme-A Lyase Deficiency: Presentation of One Case

Dr. Meltem V. ENERGİN,<sup>a</sup>  
Dr. Ekrem ÜNAL,<sup>a</sup>  
Dr. Ülkühan KAYA,<sup>a</sup>  
Dr. Kürşad AYDIN<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,  
<sup>b</sup>Pediyatrik Nöroloji BD,  
Selçuk Üniversitesi  
Meram Tıp Fakültesi, KONYA

Geliş Tarihi/Received: 23.11.2006  
Kabul Tarihi/Accepted: 22.02.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Ekrem ÜNAL  
Selçuk Üniversitesi  
Meram Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,  
KONYA  
drekremunal@yahoo.com.tr

**ÖZET** 3-hidroksi-3-metil glutaril koenzim-A liyaz, lösin katabolizmasının son basamağında ve keton cisimlerinin sentezinde rol oynayan bir enzimdir. Otozomal resesif kalıtılan 3-hidroksi-3-metil glutaril koenzim-A liyaz eksikliği, nadir görülmektedir. Hastalık ataklar halinde gider. Ataklar sırasında metabolik asidoz, non-ketotik hipoglisemi, hiperamonyemi, kusma, letarjiden komaya kadar gidebilen santral sinir sistemi bulguları görülebilir. Sunduğumuz 10 aylık erkek hasta beslenmeyi reddetme, ağır metabolik asidoz, ve koma tablosunda getirildi. Kan şekeri 23 mg/dl olan hastada metabolik asidoz, hiperamonyemi saptanmasına rağmen ketonüri yoktu. İdrar organik asit incelemesi 3-hidroksi-3-metil glutaril koenzim-A liyaz eksikliği ile uyumlu idi. Seyrek rastlanmakla birlikte akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde, non-ketotik hipoglisemiye yol açan hastalıklar içerisinde düşünülmesi gereken bir durum olması nedeniyle sunuldu.

**Anahtar Kelimeler:** 3-Hidroksi-3-metil glutaril koenzim-A liyaz, çocuk

**ABSTRACT** 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A lyase is an enzyme that acts role in the final step of leucine degradation and ketone body synthesis. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A lyase deficiency which inherited autosomal recessively is a rare condition. This disease is characterized by attacks. Metabolic acidosis, non-ketotic hypoglycemia, hyperammonemia, vomiting, lethargy and coma may be seen during attacks. A 10-month-old comatose male was admitted to our clinic with the complaints of refused feeding and unconsciousness. Hypoglycemia (23 mg/dl), metabolic acidosis, hyperammonemia was determined, whereas urine ketone was negative. Organic acid analysis of urine revealed 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A lyase deficiency. Although, this disorder is a rare entity, it must be considered in the differential diagnosis of diseases which cause non-ketotic hypoglycemia in our country; Turkey, where the consanguineous marriages are common.

**Key Words:** 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A lyase, child

**Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008, 17:71-74**

**K**eton cisimleri (asetoasetat, 3-hidroksibu-tirat ve aseton) açlık, hastalık veya travmanın yol açtığı artmış katabolik durumda, karaciğerde yağ asidi oksidasyonu yoluyla sentezlenir ve karaciğer dışındaki birçok dokuya enerji sağlar. Keton cisimleri beyin için enerji kaynağı olmasının yanı sıra myelin sentezi için de gereklidir. 3-Hidroksi-3-metil glutaril koenzim-A liyaz (HMG-CoA liyaz) eksikliği keton sentezinin ve lösin katabolizmasının seyrek görülen, otozomal resesif geçiş gösteren bir bozukluğudur. Hastalık ataklar halinde seyrederek. Ataklar sırasında keto-

asidoz, kusma, dehidratasyon, letarjiden komaya kadar gidebilen santral sinir sistemi bulguları ve non-ketotik hipoglisemi görülebilir.<sup>1-4</sup> Katabolizmayı artıran açlık, enfeksiyon dışında bulgu saptanamamasından dolayı atak sırasında bu hastalara Reye sendromu veya ani bebek ölümü sendromu gibi yanlış tanımlar konulup esas hastalık gözden kaçabilir.<sup>4,5</sup>

## OLGU SUNUMU

On aylık erkek hasta beslenmeyi reddetme, kusma, letarji nedeniyle acil servisimize başvurdu. Soy geçmişinde ve özgeçmişinde özellik olmayan hastanın nöromotor gelişimi normal sınırdıydı. Fizik muayenesinde genel durumu kötü, bilinci kapalı olup Kussmaul solunumu vardı. Nabız 165/dakika, kan basıncı 75/45 mm Hg, solunum sayısı 58/dakika, koltukaltı vücut ısısı 37.2 °C, vücut ağırlığı 10.5 kg (50. persentilde), boy 75 cm (50. persentilde), baş çevresi 47 cm (75. ve 90. persentil arasında) idi. Ön fontaneli çökük, turgoru azalmıştı, ağız kuruluğu vardı. Karaciğer midklaviküler hatta 4 cm palpe edildi. Hasta hipotonikti, ağırlı uyaranlara yanıtı yoktu, bilateral Babinski refleksi pozitif idi ve derin tendon reflekslerinde artma tespit edildi.

Laboratuvar incelemelerinde kan pH'sı 7.29, PO<sub>2</sub> 92 mmHg, PCO<sub>2</sub> 14 mmHg, HCO<sub>3</sub> 8.5 mmol/L, baz açığı (BE) -22 mmol/L olarak saptandı. Kan şekeri 23 mg/dl, AST 187 IU/L, ALT 163 IU/L, kolesterol 140 mg/dl (normali 130-200 mg/dl), trigliserit 45 mg/dl (normali 30-200 mg/dl), piruvik asit 0.5 mg/dl (normali 0.3-1.0 mg/dl), amonyak 140 µg/dl (normali 31-123 µg/dl), laktik asit 33.5 mg/dl (normali 6.3-18.9 mg/dl) bulundu. İdrar incelemelerinde keton saptanmadı. Beyin manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde subkortikal beyaz cevherde ve bilateral globus pallidusta yoğunluk artışı saptandı.

Tandem mass spektrometre ile HMG-CoA liyaz eksikliğinde tipik artış gösteren, 3 hidroksi izovaleril karnitin 4.35 µmol/L (normali 0-1 µmol/L) idi. İdrar organik asit incelemesinde; 3-hidroksi izovalerik asit 192 µmol/mol kreatinin (normali: 10.4-67), 3-metil glutarik asit 199 µmol/mol kreatinin (normali: 0), 3-metil glutakonik asit 1007

µmol/mol kreatinin (normali: 0-19), 3-hidroksi 3-metil glutarik asit 63 µmol/mol kreatinin (normali: 6.2-49.7) idi (Tablo 1).

Hastada saptanan hipoglisemi için %10'luk dekstrozdandan 2 mg/kg minibolus, ve bunu takiben 6 mg/kg/dakika dozunda intravenöz glukoz perfüzyonu başlandı. Hastanın asidozuna yönelik intravenöz hidrasyon ve alkalinizasyon uygulandı. Kan şekeri yakından izlenen hastanın hipoglisemisi kontrol altına alındı. Yatışının 36. saatinde bilinç durumu düzeldi. Multivitamin ve karnitin (100 mg/kg/gün), tedavisi başlanan hastanın sık beslenmesi ve beslenmeyi reddetme durumunda doktora başvurup intravenöz sıvı desteği alması önerildi. Altı aylık yakın gözlemede hastada tekrar atak gözlenmedi, gelişim basamakları ve büyüme parametreleri normal sınırlar içinde seyreden olgu halen kliniğimizde izlenmektedir.

## TARTIŞMA

HMG Co-A liyaz eksikliği keton cisimleri sentezinin ve lösin oksidasyonunun bir bozukluğudur. Nadir görülen bu hastalık ilk olarak 1976 yılında Faull ve ark. ile 1980 yılında Wysocki ve ark. tarafından tarif edilmiştir.<sup>6,7</sup> Suudi Arabistan'da en sık görülen organik asidemidir.<sup>8</sup> HMG Co-A liyaz, keton sentezinin hız kısıtlayıcı anahtar enzimi olup, lösin yıkımının ürünü olan 3-hidroksi 3-metil glutaril Co-A'nın asetoasetik asit ve asetil Co-A'ya parçalanmasını katalize eder. Otozomal resesif olarak kalıtılan hastalık açlık veya enfeksiyon ile tetiklenen kusma atakları, ketoasidoz, dehidratasyon, hipoketotik hipoglisemi ve bilinç bozuklukları, nöbetler ile karakterizedir.<sup>1-4,6,7</sup> Literatürle uyumlu olarak, olgumuz da kusma ve beslenmeyi reddetmeyi takiben bilinç değişikliği şikayetiyle başvurdu.

Vakaların %30'u neonatal dönemde semptomatik olurken, %60 olgu 3 ay ile 12 ay arasında

**TABLO 1:** Hastanın atak sırasında idrar organik asit seviyeleri.

Organik asit	İdrar (µmol/mol kreatinin)
3-hidroksi izovalerik asit	192 (normali: 10.4-67)
3-metil glutarik asit	199 (normali: 0)
3-metil glutakonik asit	1007 (normali: 0-19)
3-hidroksi 3-metil glutarik asit	63 (normali: 6.2-49.7)

bulgu vermektedir. Tedavi edilmezse yenidoğan dönemindeki ataklar ölümcül olabilir.<sup>2,3</sup> Çocukluk döneminden sonra hastalık bulguları hafifler. Ataklar arasında fizik ve mental gelişim normaldir.<sup>1-4</sup> Olgunun yenidoğan dönemi dahil özgeçmişinde her hangi bir atak hikayesi yoktu. Atak sonrasında fizik ve mental gelişimi normal olarak değerlendirildi. HMG CoA liyaz eksikliği olan hastalar zamanında ve doğru olarak tedavi edilmezler ise kalıcı nörolojik sekeller gelişebilir. Bu hastalarda görülen nörolojik bozukluklar hipoglisemi ve keton cisimlerinin sentezindeki bozukluk sonucu gelişen nöronal ve myelin hasara veya artmış organik asit seviyelerine bağlıdır.<sup>1-3</sup>

HMG-CoA liyaz eksikliğinin laboratuvar incelemesinde; ağır metabolik asidoz, hipoketotik hipoglisemi, hiperamonyemi, organik asidüri (3-hidroksi 3- metilglutarik asidüri, 3-metilglutamik asidüri, 3-metil glutarik asidüri, 3-metilglutamik asidüri, 3-hidroksiizovalerik asidüri, 3-metilglutaril-karnitinüri) görülür. Hastamızda da ağır metabolik asidoz, hipoketotik hipoglisemi, hiperamonyemi, patolojik organik asidüri saptandı. HMG-CoA liyaz eksikliğinde hepatomegali sık görülen bir bulgudur.<sup>1-4</sup> Bizim hastamızda da benzer şekilde hepatomegali mevcuttu. HMG Co-A liyaz eksikliği olanlarda dilate kardiomyopati ile birlikte aritmi ortaya çıkabilir.<sup>9</sup> Hastamızın telekardiografi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ile yapılan kardiyolojik incelemeleri normaldi.

HMG Co-A liyaz eksikliği olan hastaların beyin MR görüntülemelerinde; beyaz cevherde difüz hipodansite, frontal bölgelerde kistler, ventriküllerde dilatasyon,<sup>10</sup> fronto-okspital bölgelerde subkortikale doğru uzanan beyaz cevher lez-

yonları<sup>8</sup>, pariyeto-okspital atrofi, internal kapsül, dentat çekirdekler, kaudat çekirdekler ve putamenlerde sinyal anormallikleri<sup>11</sup> gibi değişiklikler bildirilmiştir. Yalçınkaya ve ark.<sup>12</sup> HMG Co-A liyaz eksikliği tanısı alan 3 olgunun MR görüntüleme ve spektroskopi bulgularını değerlendirdiğinde periventriküler beyaz cevherde, arkuat fibrillerde, kaudat ve dentat çekirdeklerde tutulum olduğunu tespit etmişlerdir. Yılmaz ve ark.<sup>13</sup> ise 3.5 yaşındaki kız olguda kortikospinal yol ve pons tutulumunu rapor etmiştir. Hastamızın beyin MR incelemesinde T2 ağırlıklı görüntülerde subkortikal beyaz cevherde ve bilateral globus pallidusta hiperintensite mevcut idi.

Hastalığın tanısı klinik, spot kanda serbest/açıl karnitin profili, idrar organik asit profili incelemesine ilaveten deri fibroblast, lökosit kültüründe enzim eksikliğinin gösterilmesi veya mutasyon analiziyle yapılmaktadır. HMG-CoA liyaz geni 1. kromozomdadır ve 9 tane eksondan oluşmuştur.<sup>2,8</sup> İnfantlarda sebebi bilinmeyen ölümlerde bu hastalığı diğerlerinden ayırt etmek için mutasyon çalışmaları önem kazanmıştır. Prenatal tanısı mümkündür.<sup>1-3</sup> Hastamızda klasik klinik bulgulara ilaveten idrar organik asit profilinde spesifik organik metabolitlerde artma saptandı. Spot kanda serbest açıl karnitin seviyesi yüksek bulundu. Hastamızın enzim çalışması ve mutasyon analizi teknik imkansızlıklardan dolayı yapılamamıştır.

Sonuç olarak, akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde ataklar şeklinde ensefalopati, metabolik asidoz, non-ketotik hipoglisemi ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında keton cisimleri metabolizma bozuklukları da akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Wysocki SJ, Hahnel R. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a lyase deficiency: a review. *J Inherit Metab Dis* 1986; 9:225-33.
2. Coşkun T. Amino Asit Metabolizması Bozuklukları. 1. baskı. Ankara: Alp Ofset; 2003. s.145-7.
3. Rezvani I, Rosenblatt DS. Valine, leucine, isoleucine and related organic acidemias. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.409-33.
4. Baysal SU, Hüner G. Mitokondriyal Enerji Metabolizması Bozuklukları. Neyzi O, Ertuğrul T. Ed. *Pediatric*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002. s.701-6.
5. Robinson BH, Oei J, Sherwood WG, Slyper AH, Heininger J, Mamer OA. Hydroxymethylglutaryl CoA lyase deficiency: features resembling Reye syndrome. *Neurology* 1980; 30:714-8.
6. Faull K, Bolton P, Halpern B, et al. Letter: Patient with defect in leucine metabolism. *N Engl J Med* 1976; 294:1013.
7. Wysocki SJ, Wilkinson SP, Hahnel R, Wong CY, Panegyres PK. 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria, combined with 3-methylglutaconic aciduria. *Clin Chim Acta* 1976; 70:399-406.

8. Al-Sayed M, Imtiaz F, Alsmadi OA, Rashed MS, Meyer BF. Mutations underlying 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl CoA Lyase deficiency in the Saudi population. *BMC Med Genetics* 2006, 7: 86.
9. Gibson KM, Cassidy SB, Seaver LH et al. Fatal cardiomyopathy associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1994; 17:291-4.
10. Lisson G, Leopold D, Bechinger D, Wallech C. CT findings in a case of deficiency of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme-A-lyase. *Neuroradiology* 1981; 22:99-101.
11. Van der Knaap MS, Bakker HD, Valk J. MR Imaging and proton spectroscopy in 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A lyase deficiency. *Am J Neuroradiol* 1998; 19:378-82.
12. Yalçınkaya C, Dinçer A, Gündüz E, Fıçıroğlu C, Koçer N, Aydın A. MRI and MRS in HMG-CoA lyase deficiency. *Pediatr Neurol* 1999; 20:375-80.
13. Yılmaz Y, Özdemir N, Ekinci G, Baykal T, Kocaman C. Corticospinal tract involvement in a patient with 3-HMG coenzyme A lyase deficiency. *Pediatr Neurol* 2006;35:139-1.