

Süksinil-CoA:3-Ketoasit CoA Transferaz Eksikliği

Succinyl-CoA:3-Ketoacid CoA Transferase Deficiency: Case Report

Bayram ÖZHAN,^a
Betül ERSOY^b

^aÇocuk Endokrinoloji Bölümü,
Denizli Devlet Hastanesi, Denizli

^bÇocuk Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD,
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Manisa

Geliş Tarihi/Received: 19.01.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 05.05.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Bayram ÖZHAN
Denizli Devlet Hastanesi,
Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Denizli,
TÜRKİYE/TURKEY
bayramozhan@yahoo.com

ÖZET Süksinil-CoA:3-ketoasit CoA transferaz (SCOT) eksikliği, nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Ekstrahepatik dokular enerji kaynağı olarak keton cisimciklerini kullanabilmek için SCOT enzimine ihtiyaç duyarlar. Bu enzimin eksikliği klinik olarak tekrarlayan ketoasidoz ataklarıyla karakterizedir. Atakları açlık, ateşli hastalık veya diğer stresler tetikleyebilir. Bir yaşında erkek hasta kusma, soluk alıp vermede hızlanma ve dalgınlık şikâyeti ile hastanemize yatırıldı. Dehidratasyonu olan hastanın ağır metabolik asidozu ve belirgin ketonürisi vardı ve kan şekeri düşük bulundu. Tedavi ile asidozunun düzelmemesi üzerine periton diyalizi açıldı. İdrar organik asit analizinde 3-hidroksibütirat, adipik asit ve asetoasetat düzeyinde artış saptandı. Hastanın 18 ve 19 aylık iken periton diyalizini gerektirecek kadar şiddetli asidoz atakları oldu. Hastanın enzim analizinde SCOT düzeyi düşük ve mutasyon analizinde homozigot c.1336A>G (K446E) mutasyonu saptandı. Ağır ve persistan metabolik asidoz ataklarında SCOT eksikliği düşünülmeli ve devamlı ketozis enzimatik tanı için yol gösterici olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Süksinil-CoA:3-oksoasit CoA transferaz eksikliği; ketozis

ABSTRACT Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency is a rare autosomal recessive disorder. Extrahepatic tissue needs SCOT enzyme to use the ketone bodies as an energy source. This disorder is characterized clinically by intermittent ketoacidosis. The attack can be triggered by fasting, febrile illness or other stresses. 1 year-old boy was admitted to the hospital because of vomiting, tachypnea and stupor. He had severe metabolic acidosis, hypoglycemia and significant ketonuria. Peritoneal dialysis was done to correct acidosis because of failing alkali therapy. Urinary organic acid analysis showed increased concentrations of 3-hydroxybutyrate, adipic acid and acetoacetate. He experienced second and third severe acidosis attack treated with peritoneal dialysis at the 18 and 19 months of age. The patient was thought to have ketolysis defect. The enzyme assay was done and confirmed as SCOT deficiency. Mutation analysis was performed and the patient is a homozygote of c.1336A>G (K446E). It is important to consider this disorder in patients with severe ketoacidotic episodes and permanent ketosis can guide to enzymatic diagnosis.

Key Words: Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase deficiency; ketosis

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2012;7(2):69-72

Başlıca karaciğerde üretilen keton cisimcikleri karaciğer dışı dokular için önemli bir enerji kaynağıdır.¹ Keton cisimciklerinin kullanımında asetoasetatın, asetoasetil-CoA'ya aktivasyonunda mitokondrial bir enzim olan Süksinil-CoA: 3 ketoasit COA transferaz (SCOT) enzimi görev alır. SCOT enziminin otozomal resesif kalıtımla geçen eksikliği (OMIM 245050) tekrarlayıcı ketoasidoz ataklarına sebep olur. Bu enzim eksikliği; glikojenoliz ve glukoneojenezis defekleri, dallı zincirli

amino asit metabolizma bozuklukları, diyabet, adrenal yetmezlik, büyüme hormon eksikliği, ketoliz bozuklukları, konjenital laktik asidoz gibi ketoasidoz yapan hastalıkların ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

SCOT eksikliği olan hastalarda keton cisimcileri olan asetoasetat ve 3-hidroksibütirat yüksek miktarda tespit edilebilmesine rağmen, diğer organik asidemilerin aksine tanı koydurucu bir metabolit artışı vücut sıvılarında saptanmaz. Hastalarda tespit edilen özgün olmayan metabolit bozuklukları, hastalığın tanısında in vitro tanı metotlarının önemini artırmaktadır. Hastalığın tanısı için SCOT enzim aktivitesinin ölçümü gereklidir.

Bu vaka, ağır ketoasidoza yol açan hastalıkların ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken ve literatürde nadir rapor edilen SCOT enzim eksikliğinin klinik bulgularını ve genetik tanının önemini belirtmek amacıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

İkinci dereceden akraba evliliği olan sağlıklı annesinin ikinci çocuğu olarak spontan vajinal yolla 3500 g olarak doğan 1 yaşındaki erkek hasta, kusma hızlı soluk alıp verme ve dalgınlık yakınması ile hastaneye getirildi. Nöromotor gelişimi normal olan ve şimdiye kadar herhangi bir yakınması olmayan hastanın, aile öyküsünde hayatının 10. gününde hiperglisemi ve böbrek yetmezliği nedeniyle bir kardeşinin öldüğü öğrenildi. Fizik muayenesinde hasta takipneik ve letarjikti. Cilt turgoru azalmıştı. Ağırlığı 9,8 kg (25-50p), uzunluğu 80 cm (90p), baş çevresi 47 cm (25-50p), kan basıncı 90/50 mmHg, kalp tepesi 166 atım/dakika ve ritmikti. Hastanın diğer sistem muayene bulguları normaldi. Hastanın laboratuvar incelemesinde; kan gazında ağır asidozu vardı (pH 7,00; pCO₂ 12 mmHg; pO₂ 185 mmHg; BE-23,7; HCO₃ 3,8 mmol/l; O₂ sat %97), anyon gap 25,8 (normal: 8±16 mmol/l). Biyokimyasal incelemesinde (glukoz 203 mg/dL, Na+ 154 mmol/L; K+ 3,6 mmol/l; klor 117 mmol/l; üre 53 mg/dL ve kreatin 1,4 mg/dL) olan hastanın kan sayımında hemoglobin 10 gr/dL, hematokrit %31 olarak bulundu. Ağır asidozu ve hipernatremik dehidratasyonu olan hastaya sıvı tedavisi ile birlikte

baz açığı hesaplanarak sodyum bikarbonat tedavisi başlandı. Tedavisinin sekizinci saatinde, sıvı tedavisine ve alkali tedavisine (hesaplanan baz açığının %50'si 2 saatlik infüzyonlarla üç defa tekrarlandı) rağmen asidozu düzelmeyen hastaya periton diyalizi açıldı. Yirmi dört siklus diyaliz yapılan hastanın asidozu ve genel durumu düzeldi. Diyaliz tedavisi sonlandırıldı. Hastanın yapılan metabolik taramasında Tandem MS (amino asit ve karnitin profili), kan laktat ve amonyak düzeyleri normal olarak bulundu. İdrar organik asit analizinde iç standardın 30 katı kadar 3-hidroksibütirat artışı, 3 katı kadar asetoasetat artışı ve iç standart kadar adipik asit (424 mM Krea, normal <34,3) atılımı saptandı. Hastada ketoliz defekti (beta ketotiolaz veya SCOT eksikliği) düşünülerek protein kısıtlaması (1,5 g/kg) ile birlikte karnitin tedavisi başlandı. Hasta hayatının 18 ve 19. aylarında hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben periton diyaliz tedavisi gerektirecek kadar ağır iki ketoasidoz atağı daha geçirdi. Hastanın ikinci ketoasidoz atağında fibroblast kültürleri yapılarak enzim analizi için Japonya Gifu Üniversitesi Pediatri Bölümü'ne gönderildi. Enzim analizi yapılan hastada SCOT eksikliği tanısı konuldu, mutasyon analizi yapılarak homozigot c.1336A>G (K446E) mutasyonu saptandı ve bulunan mutasyon aile analizi ile doğrulandı. Hastanın tedavisinde protein kısıtlı (1,5-2 g/kg) diyetine devam edildi ve ateşli hastalık durumlarında bol karbonhidratlı beslenme önerisinde bulunuldu. Yaklaşık 2 yıl herhangi bir şikâyeti olmayan hasta son ketoasidoz atağını üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası 3 yaş 8 aylıkken geçirdi. Hasta hâlen polikliniğimizde takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Suksinil-CoA:3 ketoasit CoA transferaz enzimi asetoasetil-CoA oluşumundan sorumlu mitokondrial matriks enzimidir.² Bu basamak keton cisimciği kullanımında hız kısıtlayıcı basamaktır. Karaciğer dışı dokular, glukoz alternatif yakıt olarak keton cisimciklerini kullanmak için SCOT enzimine ihtiyaç duyarlar. SCOT enziminin tam veya kısmi eksikliği, keton cisimciklerinin kullanımını engeller. SCOT eksikliği otozomal resesif kalıtımla aktarılan, çok nadir görülen ketolizis bozukluğu ile

giden metabolik bir hastalıktır.³ Enzimin kromozomal lokusu 5p13.1'dir. Literatürde ilk vakanın tanımlanmasından sonra 30 civarında vaka daha rapor edilmiştir.⁴⁻⁶ SCOT eksikliği klinik olarak tekrarlayıcı ketoasidoz atakları ile karakterizedir.³ Rapor edilen hastaların çoğu ilk ketoasidoz ataklarını hayatlarının ilk 2. ve 4. günlerinde geri kalan hastalar ise ilk ataklarını 6-24 ay arasında geçirmişlerdir.⁷

Neonatal dönemde belirtiler özgün değildir. Metabolik asidoza bağlı takipne en belirgin klinik bulgudur. Beslenme güçlüğü, letarji, kusma görülebilir. Kan gazı analizinde ciddi metabolik asidoz vardır. Kan glukoz düzeyi genellikle normaldir. Bununla birlikte hipoglisemi varlığı SCOT eksikliğini dışlamaz. Ataklar esnasında kan laktat, amonyak ve piruvat düzeyi normaldir. İdrar ketonu pozitif saptanır ve yenidoğan döneminde asidoz varlığında belirgin ketonuri, SCOT eksikliği için tanısaldır. Büyük çocuklarda ise ateşli hastalık, açlık ve stres gibi ketojenik durumlar kolayca ketozis/ketoasidoz gelişimine sebep olur. Bulgular yenidoğan dönemiyle benzerdir. Bilinç kaybı daha sık görülür, dalgınlığı bazen koma takip edebilir. Ketozis bu hastalarda tespit edilen en belirgin laboratuvar patolojisi olup, hastaların tamamen normal olduğu akut ataklar arası dönemlerde bile pozitif saptanabilir. Sürekli ketonemi ya da ketonüri varlığı SCOT eksikliği için tanısaldır. Bu hastada da olduğu gibi bazı SCOT eksikliği olan hastalarda ise devamlı ketozis saptanmaz.⁸

Bu hastalarda ataklar arasında ketozis saptanmamasına rağmen, akut atakları en az diğer SCOT eksikliği olan hastaların atakları kadar şiddetli ve ağırdır. Hastamız geçirdiği üç atakta da sıvı ve al-

kali tedavisine yanıt vermedi ve periton diyaliz tedavisine ihtiyaç duyuldu. Hafif mutasyon taşıyan bu hastalarda bir miktar SCOT enzim aktivitesinin var olduğu ve bu aktivitenin normal zamanlarda hastaları ketozisten koruduğu ama ateşli hastalık durumlarının enzim aktivitesini azaltarak ketasidoz gelişimini kolaylaştırdığı öne sürülmüştür.^{1,3,8} Ataklar arasında ketozis/ketonüri olmayan bu hastalarda T435N, V221M, R268H, L327P, R468C, A215V mutasyonları saptanırken bu hastada K446E mutasyonu saptandı. Rapor edilen hastalarda mutasyon ile hastalığın klinik ağırlığı arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bu hastaların tedavisinde amaç ketoasidozun gelişimini önlemektir. Protein kısıtlaması (1,5-2 g/gün) ve ateşli hastalık dönemlerinde karbonhidrattan zengin ara öğün ile beslenme önerisi tedavinin temelini oluşturur. Hastalarda uzamış açlıktan kaçınılmalı ve ateşli hastalık ve kusma durumlarında ailelere evde keton takibi öğretilmeli ve hastalara ketozis gelişimini önlemek için profilaktik glukoz infüzyonu yapılmalıdır.⁹

SCOT eksikliği; çocukluk çağına sık görülen ketozis/ketoasidoz ayırıcı tanısında düşünülmesi gerekli olan nadir bir hastalıktır. Devamlı ketozis/ketonüri SCOT eksikliği tanısı için en önemli tanı koydurucu bulgudur. Hafif mutasyona sahip olan hastalarda devamlı ketozisin olmaması SCOT eksikliği tanısını dışlamamaktadır. Bu hastaların atak şiddetlerinin tam enzim eksikliği olan diğer hastalar kadar ağır olması ve atakların ateşli hastalık dönemlerinde beslenme ve profilaktik glukoz infüzyonu ile önlenmesi nedeniyle bu hastalara erken dönemde tanı konulması atak gelişiminin önlenmesi için çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Fukao T, Shintaku H, Kusubae R, Zhang GX, Nakamura K, Kondo M, et al. Patients homozygous for the T435N mutation of succinyl-CoA:3-ketoacid CoA Transferase (SCOT) do not show permanent ketosis. *Pediatr Res* 2004;56(6):858-63.
2. Mitchell GA, Kassovska-Bratinova S, Boukafane Y, Robert MF, Wang SP, Ashmarina L, et al. Medical aspects of ketone body metabolism. *Clin Invest Med* 1995;18(3):193-216.
3. Niezen-Koning KE, Wanders RJ, Ruiten JP, Ijlst L, Visser G, Reitsma-Bierens WC, et al. Succinyl-CoA:acetoacetate transferase deficiency: identification of a new patient with a neonatal onset and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1997;156(11):870-3.
4. Comblath M, Gingell RL, Fleming GA, Tildon JT, Leffler AT, Wapnir RA. A new syndrome of ketoacidosis in infancy. *J Pediatr* 1971;79(3):413-8.
5. Tildon JT, Comblath M. Succinyl-CoA: 3-ketoacid CoA-transferase deficiency. A cause for ketoacidosis in infancy. *J Clin Invest* 1972;51(3):493-8.

6. Fukao T, Sass JO, Kursula P, Thimm E, Wendel U, Ficiocioglu C, et al. Clinical and molecular characterization of five patients with succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812(5):619-24.
7. Fukao T, Ishii T, Amano N, Kursula P, Takayanagi M, Murase K, et al. A neonatal-onset succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT)-deficient patient with T435N and c.658-666dupAACGTGATT p.N220_I222dup mutations in the OXCT1 gene. *J Inherit Metab Dis* 2010 Jul 21. DOI: 10.1007/s10545-010-9168-5
8. Fukao T, Kursula P, Owen EP, Kondo N. Identification and characterization of a temperature-sensitive R268H mutation in the human succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) gene. *Mol Genet Metab* 2007;92(3):216-21.
9. Sass JO. Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(1):23-8.