

## Reye sendromu kliniği ile karışabilen metabolik bir hastalık: 3-OH-3-Metil glutarik asidüri

3-OH-3-methyl glutaric aciduria: A metabolic disease that could be confused with Reye's syndrome

Yalaki Z Arıkan F İ Taççı E Altan B Dallar Bilge Y

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

### Özet

3-OH-3-metil glutarik asidüri, otozomal resesif kalıtım gösteren ve yaşamın ilk yılında hayatı tehdit edici hipoglisemi atakları ile seyreden metabolik hastalıktır. Bu yazıda, enfeksiyon sonrası metabolik atak gelişen bir olgu sunulmuştur. Beş aylık erkek hasta kusma, ishal şikayeti ile hastanemize başvurdu. Anne baba arasında akrabalık vardı. Genel durumu kötü, takipneik, hipotonik olan hastanın hepatomegalisi mevcuttu. Laboratuvar incelemelerinde; kanda lökosit 35.400/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 9.6 g/dL, hematokrit: %29.3, trombosit: 559.000/mm<sup>3</sup>, kan şekeri: 32 mg/dL, aspartat aminotransferaz: 587 U/L, alanin aminotransferaz: 582 U/L, total bilirubin: 1,6 mg/dL, direk bilirubin: 0.6 mg/dL bulundu. Arter kan gazında; pH: 7.36, pCO<sub>2</sub>: 17.1, pO<sub>2</sub>: 89.3, HCO<sub>3</sub>: 9.6, serum amonyak: 205mcg/dL idi. İdrar kan aminoasitlerinin incelemesi sonucunda; 3-OH valerik asit, 3-metil glutakonik asit ve 3-OH- 3-metil glutarik asit atılımında artış saptandı. Kalıtsal metabolik hastalıkların nadir olmadığı, sepsis veya Reye sendromu benzeri klinik bulgularla başvuran hastalarda metabolik hastalığın mutlaka düşünülmesi gerektiği hatırlanmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** 3-OH-3-metil glutarik asidüri, hipoglisemi, Reye sendromu, metabolik hastalık.

### Summary

*3-OH-3-methyl glutaric aciduria is a metabolic disease that shows autozomal recessive heredity and presents with life threatening hypoglycemia attacks in the first few years of life. Here, a case of metabolic attack developed after an infection is presented. A case of a five months old male infant was brought to our hospital with complaints of vomiting and diarrhea. His mother and father were relatives. The general condition of the patient was poor with tachypnea, hypotonia and he also had hepatomegaly. Laboratory findings were: leucocyte 35.400/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 9.6 g/dL, hematocrit: %29.3, thrombocyte: 559.000/ mm<sup>3</sup>; blood glucose: 32 mg/dL, aspartate aminotransferase: 587 U/L, alanine aminotransferase: 582 U/L, total bilirubin: 1.6 mg/dl, direct bilirubin: 0.6 mg/dl. Artery blood gas findings were pH: 7.36, pCO<sub>2</sub>: 17.1, pO<sub>2</sub>: 89.3, HCO<sub>3</sub>: 9.6, serum ammonia level: 205 mcg/dL. Urine blood amino acid analysis findings showed an increase in the excretion of 3-OH valeric acid, 3-methyl glutaconic acid, and a 3-OH-3-methyl glutaric acid. It should be remembered that hereditary metabolic diseases are not rare and metabolic diseases should be considered in patients with clinical findings of sepsis or Reye's syndrome.*

**Key Words:** 3-OH-3-methyl glutaric aciduria, hypoglycemia, Reye's syndrome, metabolic disease.

### Giriş

3-OH-3-metil glutarik asidüri, nadir görülen, genellikle bebeklik döneminde bulgu veren lösin metabolizma bozukluğudur (1). Enfeksiyon, açlık, proteinli diyet ile tetiklenebilen ataklarla karakterizedir. Ataklar arasında hastaların muayenesi genellikle normaldir (1-3). Bu yazıda, gastroenterit ile tetiklenen Reye sendromu benzeri metabolik atakla başvuran, nadir görülen 3-OH-3-metil glutarik asidüri olgusu sunulmuştur.

### Olgu Sunumu

Beş aylık erkek hasta, bir gündür olan 10-15 kez kusma, 5-6 kez ishal şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde bir özellik yoktu, ailenin yaşayan birinci çocuğuydu, daha önceki çocuk 3 günlük iken ölmüştü ve anne baba arasında akrabalık vardı. Fizik incelemede, vücut ağırlığı 8 kg (% 90), boy 60 cm (% 25), baş çevresi 44 cm (% 97), genel durumu kötü, takipneik, hipotonik, vücut ısısı 36.7°C, kalp hızı: 150/dk, solunum sayısı: 65/dk, kan basıncı: 80/65 mmHg, kapiller dolum zamanı <2 sn, cilt turgor tonusu normal, 2-3 cm hepatomegali dışında diğer sistem muayeneleri doğal idi. Laboratuvar incelemesinde; lökosit: 35.400/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 9.6 g/dL, hematokrit: %29.3, trombosit: 559.000/ mm<sup>3</sup>,

Yazışma Adresi: Zahide YALAKI

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 31.01.2012 Kabul Tarihi: 18.03.2012

sedimentasyon hızı: 4 mm/sa, C-reaktif protein: 0.1 mg/dL, protrombin zamanı: 17.1 sn, parsiyel tromboplastin zamanı: 23.3 sn, INR: 1.86 idi. Biyokimyasal incelemede: kan şekeri: 32 mg/dL, kan üre azotu: 29 mg/dL, kreatinin: 0.6 mg/dL, sodyum: 139 mmol/L, potasyum: 4.7 mmol/L, Cl: 101 mmol/L, protein: 7.8 g/dL, albümin: 5 g/dL, aspartat aminotransferaz (AST): 146 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 115 U/L, total bilirübin: 1.6 mg/dL, direk bilirübin: 0.6 mg/dL bulundu. Arter kan gazında: pH: 7.36; pCO<sub>2</sub>: 17.1; pO<sub>2</sub>: 89.3; HCO<sub>3</sub>: 9.6, serum amonyak düzeyi: 170 mcg/dL idi. Gaita mikroskopisi normal, idrar dansitesi: 1022, idrarda protein, glukoz ve keton negatif idi ve idrarın mikroskopik incelemesi normaldi. Kan, idrar ve gaita kültürlerinde üreme olmadı. Çekilen akciğer grafisi normal bulundu. Tekrarlanan AKG'da: pH: 7.42; pCO<sub>2</sub>: 17.5; pO<sub>2</sub>: 86.2; HCO<sub>3</sub>: 11.2; biyokimyasal incelemelerden AST: 587 U/L, ALT: 582 U/L, amonyak: 205 mcg/dL düzeyindeydi. Hipoglisemi ve asidoz için acil sıvı tedavisi başlandı. Lökosit yüksekliği ve genel durumunun kötü olması nedeniyle enfeksiyon dışlanamadığından dolayı kültürleri alınarak antibiyotik tedavisi başlandı. Viral incelemelerde HBsAg: (-), antiHBs: (+), HAV IgM: (-), HCV: (-), HIV: (-), Toxoplazma IgM/IgG: (-), CMV IgM/IgG: (-), Rubella IgM/IgG: (-) bulundu. Batın ultrasonografisinde hafif düzeyde diffüz hepatomegali, kraniyal manyetik rezonans (MR) incelemesinde bilateral serebral ve serebellar hemisferlerde myelinizasyonda gecikme saptandı.

Hastadan gönderilen metabolik tetkiklerinde, Tandem mass ile kan analiz sonucunda; İsovaleril karnitin: 4.81 umol/L, glutamik asit: 326.38 umol/L hafif düzeyde yüksek bulundu. İdrar kan aminoasitlerinin incelemesi sonucunda 3-OH valerik asit: 130 mmol/mol kreatinin (iç standartın 17 katı), 3-metil glutakonik asit ve 3-OH-3-metil glutarik asit: 130 mmol/mol kreatinin (iç standardın 9 katı) atılımında artış saptandı.

İzleminde genel durumu düzelen hasta bir kez daha enfeksiyonla tetiklenen metabolik atak ile başvurdu.

### Tartışma

Hastada ishal, kusma öyküsünün olması, başvuru anında hipotonik, takipneik olması laboratuvar tetkiklerinde lökosit yüksekliği, hipoglisemi, asidoz, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, amonyak düzeyinde yükseklik olması nedeniyle akut gastroenterit ve buna bağlı dehidratasyon, sepsis, Reye sendromu, doğuştan metabolizma hastalığı düşünüldü. Reye sendromu benzeri bulgular ve metabolik asidoz; şok, metabolik hastalık, sepsis sonucunda oluşabilmektedir. Perfüzyon bozukluğunun olmaması ile şoktan, kültürlerinde üreme olmaması ve kliniğinin hızla düzelmesi nedeniyle sepsisten uzaklaşıldı.

Ayrıca, hipotoni, hepatomegali, ağır hipoglisemi, transaminaz ve amonyak yüksekliğinin olması, anne-baba arasında akrabalık bulunması ve kardeş ölüm öyküsünün olması nedeniyle metabolik bir hastalık olabileceği de düşünüldü. Gönderilen metabolik tetkiklerinden: idrarda 3-OH valerik asit, 3-metil glutakonik asit, 3-OH-3-metil glutarik asit atılımında artış saptanması ile 3-OH-3-metil glutarik asidüri tanısı konuldu.

3-OH-3-metil glutarik asidüri otozomal resesif geçiş gösteren nadir görülen bir metabolik hastalıktır (1,2). HMG-CoA liyaz enzim eksikliği sonucunda gelişen lösin aminoasitinin metabolizma bozukluğudur (2,3). 3-OH-3-metil glutaril-CoA liyaz enzimi, lösin metabolizmasının son aşamasında yer alıp, HMG-CoA'yı asetil-CoA ve asetoasetata parçalar. Karaciğerde keton cisimlerinin sentezinde rol alır (4). Hastaların büyük bir çoğunluğu 3-11 ay arasında infantil dönemde semptomatik olur (1,5). Klinik olarak kusma, hipotoni, hipoglisemi, nonketotik metabolik asidoz, hiperamonyemi görülür ve dehidratasyon, hızla letarji ve koma gelişebilir (1,3,5). Hepatomegali yaygındır (1,3). Klinik bulgular yanlışlıkla Reye sendromu ile karışabilir (3,6,7). Hastamızda da klinik ve laboratuvar bulguları Reye sendromu ile uyumlu görülmekteydi.

Hastalar genellikle ataklar arasında asemptomatiktir. Enfeksiyonlar, uzun süreli açlık gibi durumlar ataklara sebep olur (1-3,8). Bir çalışmada 5 aylık bir çocukta rutin aşılama sonrası akut atak gelişimi bildirilmiştir (7). Hastamızda da akut gastroenterit gelişiminin atağı tetiklediği düşünüldü. Klinik ağırlığı ve seyri farklı özellikler gösterebilen 3-OH-3-metil glutarik asidüri, erken tanı ve etkili tedavi ile iyi prognoza sahip olabilen bir klinik tablodur (3). Ancak ağır asidoz, dehidratasyon veya koma ile gelen hastalar kaybedilebilir (3,9).

Hastaların gelişimi genellikle normaldir. Uzun süren hipoglisemi nedeniyle gelişen konvülsiyonlarda ve beyaz cevherde MR anomalileri, serebral atrofi, bazal ganglionlarda punctiform lezyonu olan hastalarda mental retardasyon, nörolojik bozukluk gelişebilir (1,6). Hastamızda da MR'da myelinizasyonda gecikme saptandı. Gelişimi açısından takibe alındı.

Tanı, idrarda lösin metabolizmasının ara ürünlerinin (3-OH isovalerik asit, 3-metil glutakonik asit) ve 3-OH-3-metil glutarik asit atılımında artış saptanması, fibroblast, lökosit kültürlerde enzim assay ile enzim aktivitesinin ölçümü ile konur (1,5). Bu organik asitler, karnitin konjugatları olarak idrarda atılır ve bu da sekonder karnitin eksikliğine yol açar (1,3,5). Dünyada 90'dan fazla sayıda tanımlanmış olan bu hastalığın (3-HMG CoA liyaz) geni 1. kromozomun kısa kolunda bulunmakta olup 28 farklı mutasyon tanımlanmıştır (5). Hastalık özellikle Araplarda ve Suudi Arabistan'da daha sık görülmektedir (1,5,10). Genetik geçişli olan hastalığın

prenatal tanısı, kültüre amniyositlerde veya koryon villus biyopsisinde enzim ölçümü ile yapılabilmektedir (7,11). Hastanın ailesine bu konuda genetik danışma önerilmiştir.

Enfeksiyonlarla veya uzun süren açlıkla tetiklenen akut ataklar sırasında, hipogliseminin ve asidozun kontrolü, enfeksiyonun tedavisi, atak sırasında protein alımının kısıtlanması, yeterli kalorisinin sağlanması tedavi edicidir

(1,3,5,7). Uzun dönem tedavide ise, uzun süreli açlığın önlenmesi, protein ve yağ alımının kısıtlanması, oral karnitin uygulaması faydalıdır (2-6).

Bu olgu nedeniyle, hipoglisemi, hiperamonyemi, nonketotik asidoz, karaciğer fonksiyon bozukluğu ile başvuran hastalarda Reye sendromu ile karışabilecek metabolik hastalığın da unutulmaması gerektiğini vurgulamak istedik.

#### Kaynaklar

1. Rezvani I, Rosenblatt D.S. Valine, leucine, isoleucine, and related organic acidemias. In: Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE, Stanton BF, eds. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: W Saunders; 2007:540-9.
2. Pierron S, Giudicelli H, Moreigne M, et al. Late onset 3-HMG-CoA lyase deficiency: A rare but treatable disorder. Arch Pediatr 2010;17(1): 10-3.
3. Çoker M, Gökşen D, Arıkan Ç. 3 OH 3 Metil glutarik asidüri: Farklı klinik gidişli 2 hasta. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2005;1(10):31-4.
4. Wysocki SJ, Hahnel R. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: A review. J Inher Metab Dis 1986;9(3):225-33.
5. Vargas CR, Sitta A, Schmitt G, et al. Incidence of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase (HL) deficiency in Brazil, South America. J Inher Metab Dis 2007;17(1):1-5.
6. Dodelson de Kremer R, Kelley RI, Depetris de Boldini C, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency as a cause of severe neurological damage Medicina (B Aires). 1992;52(1):30-6.
7. İpek M.Ş, Uçar Ş, Zorlu P, Çiftçi A, Okur İ. 3-Hidroksi-3-Metilglutaril-CoA liyaz eksikliği: Bir olgu. Yeni Tıp Dergisi 2007;24(3):180-2.
8. Plöchl E, Bachmann C, Colombo JP, Gibson KM. 3-hydroxy-3- methylglutaraturia. Clinical aspects, follow-up and therapy in a young child. Klin Pediatr 1990;202(2):76-80.
9. Ribes A, Briones P, Vilaseca A, Baraibar R, Gairi JM. Sudden death in an infant with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency. J Inher Metab Dis 1990;13(5):752-3.
10. Ozand PT, Al Aqeel A, Gascon G, Brismar J, Thomas E, Gleispach H. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency in Saudi Arabia. J Inher Metab Dis 1991;14(2):174-88.
11. Mitchell GA, Jacops C, Gibson KM, et al. Molecular prenatal diagnosis of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase deficiency. Prenat Diagn 1995;15(8):725-9.