

Olgu Sunumu

Yenidoğanda İzoverlerik Asidemi: Nadir Bir Olgu Sunumu

Tuğçe AKKUŞ^{1,a}, Melda ÖZDEMİR¹, Nuriye EMİROĞLU², Hüseyin ALTUNHAN²¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye²Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZ

İzoverlerik asidemi (IVA), izovaleril-CoA dehidrojenaz (IVD) eksikliğinin neden olduğu otozomal resesif geçişli bir lösin metabolizması hastalığıdır. IVA yenidoğan döneminden yetişkinliğe kadar ortaya çıkabilir. Bebeklik ve çocukluk döneminde klinikte tekrarlayan kusma, letarji, nöbet, terli ayak benzeri vücut kokusu; laboratuvarında metabolik asidoz, sitopeniler ve hiperammonemi gibi bulgular görülür. Ayırıcı tanı için kan amino asitleri, idrar organik asit analizi ve genetik testler yapılmaktadır. Bu yazı, yenidoğan polikliniğimize sarılık, beslenmede bozulma ve hareketlerde azalma şikayetleri ile gelen 8 günlük bebekte saptanan izoverlerik asidemi olgusu sunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: İzoverlerik Asidemi, Metabolik Hastalık, Terli Ayak Kokusu.

ABSTRACT

Isovaleric Acidemia in a Newborn: A Rare Case Report

Isovaleric acidemia (IVA) is an autosomal recessive disorder of leucine metabolism caused by isovaleryl-CoA dehydrogenase (IVD) deficiency. IVA can appear from the neonatal period to adulthood. In infancy and childhood, clinical findings include recurrent vomiting, lethargy, convulsions, sweatyfoot-like body odor, and laboratory findings include metabolic acidosis, cytopenias and hyperammonemia. Blood amino acids, urine organic acid analysis and genetic tests are performed for differential diagnosis. In this article, we present a case of isovaleric acidemia in an 8-day-old infant who presented to our neonatal outpatient clinic with jaundice, deterioration in feeding and decreased movements.

Keywords: Isovaleric Acidemia, Metabolic Acidosis, Sweaty Foot-Like Body Odor.**Bu makale atıfta nasıl kullanılır:** Akkuş T, Özdemir M, Emiroğlu N, Altunhan H. Yenidoğanda İzoverlerik Asidemi: Nadir Bir Olgu Sunumu. Fırat Tıp Dergisi 2025; 30(3): 208-210.**How to cite this article:** Akkuş T, Ozdemir M, Emiroglu N, Altunhan H. Isovaleric Acidemia in a Newborn: A Rare Case Report. Fırat Med J 2025; 30(3): 208-210.**ORCID IDs:** T.A. 0009-0001-9833-1443, M.Ö. 0009-0002-6398-8952, N.E. 0000-0003-2444-4725, H.A. 0000-0003-0264-8671.

İzoverlerik asidemi (IVA), lösin aminoasitinin katabolik yolunda izovaleril-CoA'nın 3-metil-krotonil-CoA'ya dönüşümünü katalize eden izovaleril-CoA dehidrojenaz enziminin genetik eksikliğinden kaynaklanan nadir bir organik asidemidir (1). Bu eksiklik, izovaleril-CoA dehidrojenaz genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. İzoverilkarnitin, izoverlerik asit, 3-hidroksiizoverlerik asit ve izovalerilglisin gibi toksik izovaleril-CoA türevlerinin hücrelerde, beyin omurilik sıvısında, kanda ve idrarda birikmesine yol açar (2). Semptomlar genellikle nonspesifik olup kusma, beslenme güçlüğü, gelişeme ve bilişsel bozulmayı içerir. Karakteristik olarak hastada terli ayak kokusu fark edilir. IVA tedavisinde, diyetle lösin kısıtlaması ve izoverlerik asidin konjuge edilip toksik olmayan metabolitlerin idrarda atılımının sağlanması için L-karnitin ve/veya glisin takviyesini, ayrıca hastada uygun büyüme ve gelişmenin sağlanması ve hastanın katabolizmadan korunmasını içerir (3-5). Kan tablosunda organik asit birikiminin neden olduğu yüksek anyon açığı ile birlikte metabolik asidoz, sekonder hiperammonemi ve sitopeniler saptanabilir. Tanıda idrar organik asit analizinde serbest izoverlerik

asit, izovalerilglisin ve 3-hidroksiizoverlerik asit artışı tipiktir, asetoasetik asit ve 3-hidroksibütirik asit önemli oranda artabilir. Tandem kütle spektrometrisinde serbest karnitin düşük, izovalerilkarnitin belirgin yüksek görülür. Moleküler genetik testlerle biallelik patojenik varyantların tanımlanması ile tanı doğrulanır (6).

Bu yazıda, akraba evliliği sonucu dünyaya gelen, sarılık, beslenmede bozulma gibi nonspesifik semptomlarla başvurup IVA tanısı alan bir yenidoğan olgusu yer almaktadır.

OLGU SUNUMU

Otuzüç yaşında anneden, 38 hafta 5 gün gebelik haftasında spinal sezaryen ile 2950 gram doğan erkek bebek, yenidoğanın geçici takipnesi nedeniyle yattığı yenidoğan yoğun bakım ünitesinden 3 gün sonra taburcu edildi. Taburculuk sonrası postnatal 8.gündeki poliklinik kontrolündesarılık, son iki gündür beslenmede bozulma ve hareketlerinde azalma şikayetleri vardı. Soy geçmişinde anne baba arasında ikinci derece akrabalık ve 1 tane sağlıklı erkek kardeş öyküsü mevcuttu.

^aYazışma Adresi: Tuğçe AKKUŞ, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
Tel: 0332 223 6000
e-mail: tugce.akkus@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 12.02.2024

Kabul Tarihi/Accepted: 11.12.2024

Kardeş ölümü ya da yakın akrabalarda bebek ölüm öyküsü yoktu. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takibe alınan bebek letarjikti ve moro refleksi zayıf alınıyordu, vücudunda terli ayak kokusu vardı, cilt göğüs bölgesine kadar hafif ikterik idi, karaciğer kot altında 2 cm ele geliyordu, vücut ağırlığı 2670 gr idi (doğumundan bu yana 280 gr, %9 kilo kaybı mevcut). Parmak ucu bakılan kan şekeri normal (78 mg/dL), laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 12,3 g/dL (12,1-17,2 g/dL), beyaz kan hücreleri $2,17 \times 10^3/uL$ ($4-10 \times 10^3/uL$), trombosit $152 \times 10^3/uL$ ($150-400 \times 10^3/uL$), metabolik asidoz (kan gazında pH:7,28 pCO₂:37 HCO₃:16 laktat:4,2 baz açığı:19,2), hipokalsemi (4,2 mg/dL–7,6-10,4 mg/dL), hiperammonemi (417 µg/dL–27-102 µg/dL), ketonüri (1+) ve proteinüri (2+) mevcuttu. Kan, idrar ve beyin omurilik sıvısı kültürleri gönderildi. Lomber ponksiyon yapılan hastanın beyin omurilik sıvısı berraktı, BOS biyokimyasal parametreleri normaldi, direkt bakıda hücre görülmedi. Alınan kültür tetkiklerinde üreme olmadı. Tandem kütle spektrometrisi, idrarda organik asitler ve kan aminoasitleri gönderildi. Amonyak değeri yüksek gelen hastanın oral alımı kesildi. Hastaya 8 mg/kg/dk glukoz içeren mayi desteği başlandı. Hiperammonemi nedeniyle karglumik asit ve sodyum benzoat; hipokalsemi nedeniyle kalsiyum glukonat, antibiyoterapi, B12 vitamini, karnitin ve biyotin başlandı. Devam eden hiperammonemi nedeniyle hastaya diyaliz yapıldı ancak diyaliz sonrasında da amonyak düzeyinde düşme görülmedi. Takibinde hasta fokal nöbet geçirdi ve ardından solunum sıkıntısı gelişti, entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Fenobarbital yüklemesi yapıldı, ardından idameye geçildi. Nöbet etyolojisi için yapılan transfontanel ultrasonografide patolojik bulgu saptanmadı, hastanın nöbeti amonyak yüksekliğine bağlandı. Takiplerinde kan şekeri normal sınırlarda seyretti. Tandem kütle spektrometrisi sonucu açılakarnitin profilinde izovalerilkarnitin düzeyi artmış görüldü. İdrarda bakılan organik asit tetkiki sonucunda N-izovalerilglisin ve 3-hidroksiizovalerik asit atılımının ileri derecede artmış olduğu bulundu. Ailenin onayı olmadığı genetik analiz için gönderilemedi. Tüm bulgularla beraber hastaya izovalerik asidemi teşhisi konuldu. Hasta postnatal 14.günde araya giren bir sepsis nedeniyle ex oldu.

TARTIŞMA

Konjenital metabolik hastalıklar, metabolik yollarda spesifik bir metabolitin oluşamaması veya birikimine neden olan enzim, kofaktör veya taşıyıcı eksikliği ya da yokluğu sonucu oluşmaktadır (7, 8). Altta yatan patofizyolojik mekanizmalara göre intoksikasyon tipi bozukluklar, enerji metabolizması bozuklukları ve organel disfonksiyonu ile ilgili bozukluklar olarak üç grupta incelenebilir. İntoksikasyon tipi metabolik hastalıklar,

aminoasidopatiler, organik asidemiler ve üre siklus defektlerini kapsar (8).

İntoksikasyon tipi metabolik hastalıklardan organik asidemiler içinde yer alan IVA, lösin metabolizmasının kalıtsal bir hastalığıdır ve klinik tablo değişkendir (9). Kliniğe göre akut neonatal tip, geç başlangıçlı kronik aralıklı tip ve hafif, asemptomatik tip olarak üç farklı fenotip görülür (10). En şiddetli form olan akut neonatal tip, sıklıkla doğumdan sonraki ilk haftada beslenme problemleri, kusma, asidoz, ketozis, hipotonisite ve ölüme ilerleyebilen konvülsiyonlar gibi semptomlarla ortaya çıkar (7). Bu nonspesifik semptomlar sıklıkla yenidoğan sepsisi ile de karışıp tanılabilir zorluğa neden olabilir (1). Akut neonatal tipde ölüm oranı %30'un üzerindedir, kronik aralıklı tipde ve asemptomatik tipdeki hastalarda ise ölüm oranı %3'tür. Akut neonatal tip dışında IVA hastaları genellikle yaşam boyu tedavi ile iyi bir prognoza sahip olsa da tedavi edilmediği durumlarda akut katabolik ataklar ile koma ve ölümlerle sonuçlanabilir (3). Metabolik yollarda spesifik bir metabolitin birikimi vücut sıvılarında fare idrarı, kedi idrarı, çemen kokusu, terli ayak kokusu, balık kokusu gibi kokuların ortaya çıkmasına sebep olabilir ve bu metabolik hastalıklar açısından yol göstericidir (11).

IVA tedavisinde yoğun hidrasyon, hiperammoneminin ve metabolik asidozun düzeltilmesi, destekleyici tedaviler, diyetin düzenlenmesi ve özellikle hastayı enfeksiyon, sepsis gibi katabolik durumlardan uzak tutmak önemlidir. Düşük proteinli lösin içermeyen diyet, L-karnitin ve/veya glisin takviyeleri, izovaleril-coA toksik metabolitlerinin toksik olmayan konjugatlara çevrilmesine yardımcı olur, böylece biriken maddelerin atılımının artırılarak kliniğe fayda sağlaması umulur (9). Hiperammoneminin düzeltilmesi için L-karnitin, glisin dışında ayrıca karglumik asit de kullanılır, buna rağmen düşmeyen amonyak düzeyleri için diyaliz yapılabilir (12, 13).

Hastamızda sepsis kliniği, hiperammonemi, yüksek anyon gapli metabolik asidoz ve ketonüri gibi ipuçları ile organik asidemiler; terli ayak kokusu nedeniyle izovalerik asidemi ön planda düşünüldü. Aile onayı olmadığı için genetik gönderilemedi fakat tandem kütle spektrometrisinde açılakarnitin profilinde izovalerilkarnitin düzeyinin; idrarda N-izovalerilglisin ve 3-hidroksiizovalerik asit atılımının artmış olduğu görüldü. Tetkik sonuçlarıyla hastaya izovalerik asidemi teşhisi konuldu. Tedavide önerilen basamaklar uygulanmasına rağmen hastanın amonyak düzeyi yüksek devam etti ve hasta sepsis nedeniyle kaybedildi.

Bu olgu sunumu, sarılık, beslenememe, kilo alamama, letarji, alışlagelmiş koku dışında farklı bir kokunun varlığı gibi nonspesifik semptomlarla başvuran, akraba evliliği sonucu dünyaya gelen hastalarda ayırıcı tanıda nadir görülen metabolik hastalıkların da akılda tutulması gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Wu F, Fan SJ, Zhou XH. Neonatal isovaleric acidemia in China: A case report and review of literature. *World J Clin Cases* 2021; 9: 436-44.
2. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Guillén-López S et al. Molecular analysis using targeted next generation DNA sequencing and clinical spectrum of Mexican patients with isovaleric acidemia. *Clinica Chimica Acta* 2020; 501: 216-21.
3. Hu Z, Yang J, Hu L et al. Screening and clinical analysis of isovaleric acidemia newborn in Zhejiang Province 2020; 49: 556-64.
4. Schlune A, Riederer A, Mayatepek E et al. Aspects of Newborn Screening in Isovaleric Acidemia. *Int J Neonatal Screen* 2018; 4: 7.
5. Laurie E. Bernstein, Fran Rohr, Sandy van Calcar. *Nutritional Treatment in Hereditary Metabolic Diseases* 1 ed. Orient 2021; 18: 339-58.
6. Mütze U, Reischl-Hajabadi A, Kölker S. Classic Isovaleric Acidemia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM et al. (Editors). *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; March 14, 2024.
7. Kulalı F, Köse M, Çelik T ve ark. Inborn Errors of Metabolism: A Three-Year Experience. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi* 2019; 9: 143-8.
8. Balakrishnan, U. Inborn Errors of Metabolism- Approach to Diagnosis and Management in Neonates. *Indian J Pediatr* 2021; 88: 679-89.
9. Zegarra Buitron E, Vidal Panduro DA, Guillén Ramírez NS et al. Isovaleric Acidemia: A Case Report. *Cureus* 2023; 15: e49362.
10. Ding S, Liang L, Qiu W et al. Prenatal Diagnosis of Isovaleric Acidemia From Amniotic Fluid Using Genetic and Biochemical Approaches. *Front Genet* 2022; 13: 898860.
11. Md AN. Neonatal Presentations of Metabolic Disorders. *Neoreviews*. 2020; 21: e649-62.
12. Chinen Y, Nakamura S, Tamashiro K et al. Isovaleric acidemia: Therapeutic response to supplementation with glycine, l-carnitine, or both in combination and a 10-year follow-up case study. *Mol Genet Metab Rep* 2017; 11: 2-5.
13. Kasapkara CS, Ezgu FS, Okur I ve ark. N-carbamylglutamate treatment for acute neonatal hyperammonemia in isovaleric acidemia. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 799-801.