

Erken Tanı Alan Bir Biotinidaz Eksikliği Olgusu

A Case of Biotinidase Deficiency with Early Diagnosis

Nilgün Harputluoğlu Berrak Sarioğlu Oya Halıcioğlu
Uğur Alfath Işın Yaprak

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri, İzmir

ÖZET

Biotinidaz eksikliği (BE) otozomal resesif geçişli doğumsal bir metabolizma hastalığıdır. Erken tanı ve tedavi ile sekelsiz düzelme sağlanabilmektedir. Havale geçirme ve solunum sıkıntısı yakınmasıyla başvuran 3 aylık erkek olgu; konvülsiyon, respiratuvar distres, alopesi, hipotoni, psikomotor gelişme geriliği ve bikarbonat tedavisine yanısız metabolik asidoz kliniği ile yatırıldı. Yapılan tetkiklerinde kan biotinidaz düzeyi 0.98 nmol/dk/ml bulunan olguya 10 mg/gün biotin tedavisi başlandı. Tedavi ile semptomlarda dramatik düzelme sağlandı. Biotinidaz eksikliğinin tedavisi mümkün bir nörometabolik bir hastalık olması ve yenidoğan tarama programına alınmasının gerekliliği vurgulanmak istendi.

Anahtar Kelimeler: Biotinidaz eksikliği, çocukluk çağı, nörometabolik hastalık

SUMMARY

Biotinidase deficiency (BD) is an autosomal recessive inherited disorder of biotin metabolism. It can be treated without a sequele by early diagnosis and early onset of biotin therapy. A three-months old male, admitted in our clinic with early onset seizures, respiratory distress, hypotonia, lethargy and metabolic ketoacidosis resistant to bicarbonate therapy is presented. Serum biotinidase activity confirmed profound deficiency (0.98 nmol/min/ml). With the onset of oral biotin therapy of 10 mg/day, the patient showed evident clinical improvement. The case is presented to show the importance of early diagnosis and treatment of BD and to underline that the BD should be included in the neonatal screening program in our country.

Key Words: Biotinidase deficiency, biotin, early dianosis, treatment

Başvuru tarihi: 05.01.2006

İzmir Tepecik Hast Derg 2006;16(1):37-41

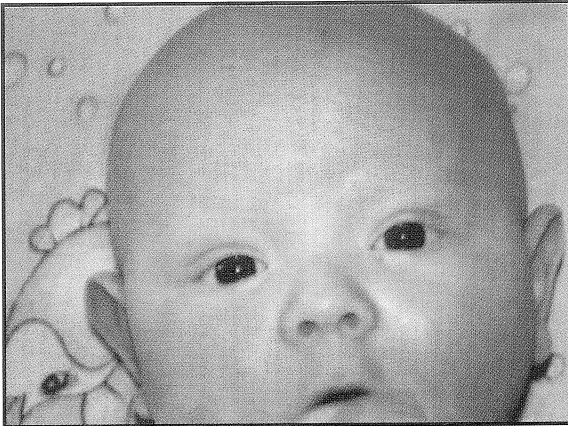
Biotinidaz eksikliği (BE) otozomal resesif geçişli doğumsal bir metabolizma hastalığıdır (1). Suda eriyen bir vitamin olan biotin (vitamin H), organizmada amino asit katabolizması, yağ asidi sentezi ve glukoneogenezde görevli dört karboksilaz enzimin kofaktörüdür. Biotinidaz, kompleks biotinün serbest biotine dönüştürülmesini sağla-

arak, biotin döngüsünde yer alan proteolitik bir enzimdir (2). Karboksilaz aktivitesi olan nöronlar, oligodendroglialar ve keratinositler biotine duyarlı hücrelerdir ve bunun klinik bulguların patogenezinde önemli olduğu düşünülmektedir (3). Klinik olarak konvülsiyonlar, psikomotor gelişme geriliği, hipotoni, ataksi, alopesi,

seboreik dermatit, respiratuvar distres ve metabolik asidoz ile karakterizedir (4,5). İdrarda organik asit analizi ve florometrik yöntemle kan biotinidaz enzim düzeyinin düşük saptanması ile tanı konulabilmekte (6) ve 10 mg/gün oral biotin tedavisi ile düzelmektedir (2,7).

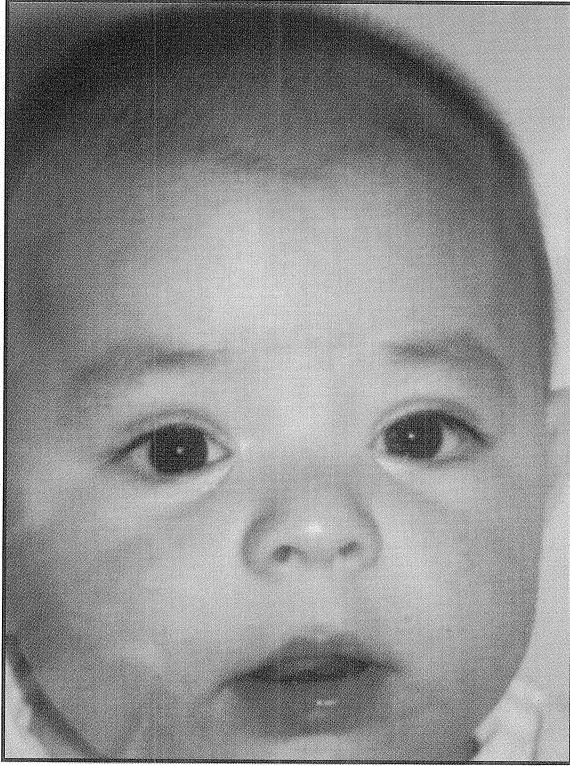
OLGU

Üç aylık erkek olgu, havale geçirme ve solunum güçlüğü yakınmasıyla başvurdu. Öyküsünden bir ay önce başlayan ve tekrarlayan havale geçirme yakınması ile başvurduğu bölge hastanesinde yatırılarak izlendiği, fenobarbital tedavisi ile taburcu edildiği, ancak bir hafta sonra gelişen solunum güçlüğü ve yineleyen konvülsiyonları nedeniyle hastanemize başvurduğu öğrenildi. İkinci gebelikten ikinci çocuk olarak doğan olgunun anne ve babası arasında akrabalık yoktu. Ailenin ilk erkek çocuğunun 4 aylıkken benzer yakınmalarla kaybedildiği öğrenildi. Fizik bakıda; ağırlık: 7000 g (75p), boy: 61 cm (50-75p), baş çevresi: 41 cm (50-75p), kalp tepe atımı: 184/dk, solunum sayısı: 70/dk, kan basıncı: 90/60 mmHg bulundu. Genel durumu kötü ve tüm vücutta yaygın eritematöz döküntüsü mevcuttu. Kaş ve kirpiklerinin olmadığı, total alopesi olduğu dikkati çekti (Resim 1). Nörolojik muayenede; bilinci açık, hipotonik, baş tutması yoktu. Işık refleksi bilateral pozitif. Derin tendon refleksleri canlı ve Babinski bilateral pozitif saptandı. Göz dibi bakısında optik diskler bilateral soluktu. Laboratuvar bulgularında; Hb: 8.9 g/dl, Htc: %26,

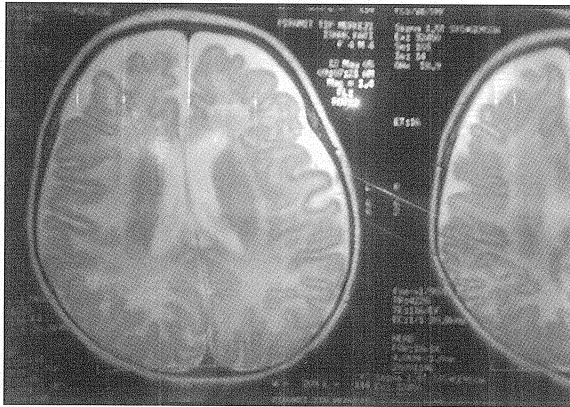


Resim 1.

MCV: 76 fl, KK: 3.460.000/mm³, BK: 20.180/mm³, trombosit 228.000/mm³; periferik yaymada %52 lenfosit, %48 nötrofil saptadı. Eritrosit sedimentasyon hızı: 14 mm/sa, C reaktif protein negatifti. İdrar bakısında ketonüri dışında patoloji saptanmadı. Kan şekeri 215 mg/dl bulundu ancak izlemde normal değere geriledi. Kan biyokimyasında karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile elektrolitleri normaldi. Olgunun arteriyel kan gazında metabolik asidoz saptandı (pH: 7.14, HCO₃⁻: 4, pCO₂: 12, pO₂: 98). Kanama diatezi saptanmadı. Genel durumunun kötü olması nedeniyle lomber ponksiyon yapılamadı. Olguya sepsis ve/veya nörometabolik hastalık düşünülerek sıvı tedavisi, antibiyotik (ampisilin 200 mg/kg/g ve sefotaksim 200 mg/kg/g), antiepileptik (midazolam 0.1-0.4 mg/kg/sa) ve bikarbonat replasmanı başlandı. Tedaviye rağmen klinik bulgularda ve alınan kangazı değerlerinde hiç düzelme gözlenmedi. İzleminin 3. gününde tedavi ile düzelmeyen metabolik asidoz, ketonüri, konvülsiyonlar (saç fokal ve myoklonik) solunum güçlüğü, alopesi varlığı ve kardeş ölüm öyküsü nedeniyle organik asidemi düşünöldü. Metabolik tarama testleri ile biotinidaz enzim düzeyi için kan ayrılarak 10 mg/g biotin tedavisi başlandı. Bu tedavi ile olgunun klinik bulguları hızla düzeldi ve 6 saat sonra alınan kan gazının normal olduğu göröldü. Amino asit kromatografisi ve pürivik asit düzeyi normal, laktik asit düzeyi yüksek (61.1 mg/dl) ve biotinidaz enzim düzeyi 0.98 nmol/dk/ml (N: 6.62±1.77 nmol/dk/ml) saptandı. Anne biotinidaz düzeyi 5.33 nmol/dk/ml ve baba biotinidaz düzeyi 4.93 nmol/dk/ml bulundu. Genel durumu düzeldikten sonra yapılan EEG'de yaygın zemin ritmi düzensizliği, kranial manyetik rezonans görüntüleme de serebral atrofi mevcuttu. Görsel uyarılmış potansiyelleri normal, işitsel uyarılmış potansiyellerde ise sağda belirgin ileti gecikmesi saptandı. İzlemin 1. ayında baş tutma, gülümseme gibi psikomotor bulguların düzeldiği ve sese yanıtının olduğu; saç, kaş ve kirpiklerin çıktığı göröldü (Resim 2). 6 aylık olan olgu destekli oturabilmekte ve klinik olarak psikomotor gelişme geriliği bulunmamaktadır.



Resim 2.



Resim 3.

TARTIŞMA

Biotinidaz eksikliği (BE) otozomal resesif geçişli bir metabolizma hastalığıdır (1,2). Biotinidaz, organizmada dört karboksilaz enzimin kofaktörü olan biotinün serbest hale gelmesini sağlayan bir enzimdir (2,4). Yenidoğan taraması ile dünyada, özellikle gelişmiş ülkelerde 1:61.000 bulunan BE sıklığı ülkemizde 1:14.800 saptanmış ve tüm dünya ortalamasının yaklaşık 8 katı olarak bildirilmiştir (2,8,9). Bu insidans Brezilya'dan

sonra ikinci en yüksek bildirilen orandır (10). BE'nin her toplumda farklı olmak üzere tüm dünyada yaklaşık 95 farklı mutasyonu bildirilmektedir (11,12). Belirgin BE olan ve erken süt çocukluğu döneminde bulgu veren olgularda en sık G98:d7i3 mutasyonu saptanmakta ve sadece ülkemizde bildirilen R79C mutasyonunun ise ağır nörolojik sekellerin görüldüğü mutasyon olduğu bildirilmektedir (2,13).

Belirgin BE bulguları yaşamın 1-5. ayları arasında ortaya çıkmakta ve nörolojik bulgular ortaya çıktıktan sonra tanı için geçen süre ortalama 5.5 ay olmaktadır (14). Klinik olarak en sık görülen bulguları konvülsiyonlar, psikomotor gelişme geriliği, hipotoni gibi nörolojik bulgular ile alopesi, seboreik dermatit, egzema gibi dermatojik bulgular ve organik asidürüdür (4,5). Hastalarda görülen respiratuar distres ve ağır metabolik asidoz yaşamı tehdit edebilir (2,10). Konvülsiyonlar sık görülen bir bulgudur ve myoklonik nöbetler en sık olmak üzere tüm nöbet tipleri görülebilmektedir (3). Özellikle sensorinöral işitme kaybı, belirgin BE olan semptomatik vakaların %75'inde bulunmakta, genellikle ciddi ve irreversibl olmaktadır (15). Son yıllarda yapılan araştırmalar işitme kaybının beyinde dorsal kohlear, ventral kohlear ve süperior olivar nükleusta ve ayrıca kohleada spiral ganglion ve saçlı hücrelerde; dolayısıyla işitme sisteminde biotin etkisini göstermektedir (16,17). BE daha geç dönemde ataksi, spastik paraparezi, optik atrofi ve sensorinöral işitme kaybı gibi atipik klinik bulgular ile seyretmekte ve bu olgularda tanı güç olmaktadır (6,18-20). Klinik bulguların tipik olmadığı vakalarda hastalığın düşünülmesi çok önemlidir. Kraniyal manyetik rezonans incelemede lökoensefalopati (beyaz cevherde T2 hiperintensite, myelinizasyonda gecikme), ventrikül ve ekstraserebral BOS mesafesinde artış olabilmekte ve tedavi ile çoğu bulgu gerilemekle birlikte nadiren progresif atrofi, kistik değişiklik olabilmektedir (14,21).

Hastalığın tanısı basit florometrik yöntemle biotinidaz enzim düzeyi ölçülerek, idrarda organik asit tayini ve/veya mutasyon analizi ile konulmaktadır (5,6). Biotinidaz enzim aktivitesinin %10'undan az olduğu vakalar belirgin BE,

aktivitenin % 10-30 olduğu olgular ise kısmi BE olarak kabul edilmekte ve belirgin BE olan vakalarda erken dönemde tipik klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (10,13).

Tedavide 10 mg/gün biotin ile iyi sonuçlar elde edilmekte, nadiren 20 mg/gün doz gerekmektedir (3). Erken tanı ve tedavi ile işitme kaybı, optik atrofi, mental retardasyon, koma ve hatta ölüme yol açabilen metabolik asidoz önlenilmekte; morbidite ve mortalite önemli ölçüde azalmaktadır (2,10). İlimli mental retardasyon ile rezidüel işitme kaybı sekel kalabilmektedir (4).

Bizim olgumuz da 3 aylıkken konvülsiyon, solunum güçlüğü, alopesi ve ağır metabolik asidoz tablosuyla başvurmuş, enzim düzeyinin 0.98 nmol/dk/ml (N: 6.62 ± 1.77 nmol/dk/ml) ve enzim aktivitesinin %14.8 bulunmasıyla kısmi BE tanısı almıştır. Bu haliyle semptomları iki aylıkken başlayan, üç aylıkken tanı alan olgumuz erken tanı konmuş bir vakadır. Literatürde rezidüel enzim aktivitesi %1.2'den yüksek olan olgularda klinik bulguların erken dönemde ortaya çıkmadığı bildirilmekle birlikte mutasyonun homozigot yada heterozigot olması da kliniği etkilemektedir ve klinik bulgularla mutasyonlar arasında korelasyon saptanmamıştır (10,13,15). Nitekim olgumuz kısmi BE olması ve erken tanı almasına rağmen santral ve işitsel etkilenmesi kranial MRG ve işitsel uyarılmış potansiyeller ile tespit edilmiştir. Bu durum son yıllarda yapılan araştırmaları desteklemektedir.

Ülkemizde akraba evliliklerinin sık, doğum oranının yüksek olması nedeniyle kalıtsal metabolizma hastalıkları halen önemli bir sorundur. BE dünyada 25 ülkede yenidoğan tarama programında yer almaktadır (8). Erken tanı ve tedavi ile sekelsiz iyileşme sağlanabilen nadir bir kalıtsal metabolik hastalık olması nedeniyle ülkemizde de yenidoğan tarama programına alınmasının yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Wolf B, Grier RE, Secor McVoy JR, Heard GS. Biotinidase deficiency: a novel vitamin recycling defect. *J Inherit Metab Dis* 1985;8:53-8.

- Demir F, Gokcay G. Belirgin biotinidaz eksikliği olan geç tanı hastalarda klinik ve moleküler değerlendirme. *Çocuk Dergisi* 2005;5:51-54.
- Suomala T, Wiesman UN, Cruz F, Wolf A, Daschner M, Limat A, et al. Biotin-dependent carboxylase activities in different CNS and skin-derived cells, and their sensitivity to biotin-depletion. *Int J Vitam Nutr Res* 2002;72:278-86.
- Joshi S, al-Essa MA, Archibald A, Ozand PT. Biotinidase deficiency: a treatable genetic disorder in the Saudi population. *East Mediterr Health J* 1999;5:1213-7.
- Yang YL, Yamaguchi S, Tagami Y, Zhang YH, Xiong H, Hasegawa Y, et al. Diagnosis and treatment of biotinidase deficiency- clinical study of six patients. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2003;41:249-51.
- Kalkanoglu HS, Dursun A, Tokatlı A, Coskun T, Karasimav D, Topaloglu H. A boy with paraparesis and dyspnea. *J Child Neurol* 2004;19:397-8.
- Hou JW. Biotin responsive multiple carboxylase deficiency presenting as diabetic ketoacidosis. *Chang Gung Med J* 2004;27:129-33.
- Wolf B, Heard GS. Screening for biotinidase deficiency in newborns: worldwide experience. *Pediatrics* 1990;85:512-7.
- Baykal T, Huner G, Sarbat G, Demirkol M. Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns. *Acta Paediatr* 1998;87:1102-3.
- Neto EC, Schulte J, Rubim R, Lewis E, DeMari J, Castilhos C, et al. Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:295-9.
- Wolf B, Jensen KP, Huner G, Demirkol M, Baykal T, Divry P, et al. Seventeen novel mutations that cause profound biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab* 2002;77:108-11.
- Wolf B, Jensen KP, Barshop B, Blitzer M, Carlson M, Goudie DR, et al. Biotinidase deficiency: novel mutations and their biochemical and clinical correlates. *Hum Mutat* 2005;25:413.
- Moslinger D, Muhl A, Suomala T, Baumgartner R, Stockler-Ipsiroglu S. Molecular characterisation and neuropsychological outcome of 21 patients with profound biotinidase deficiency detected by newborn screening and family studies. *Eur J Pediatr* 2003;26:693-8.
- Grunewald S, Champion MP, Leonard JV, Schaper J, Morris AA. Biotinidase deficiency: a treatable leukoencephalopathy. *Neuropediatrics* 2004;35:211-6.
- Wolf B, Spencer R, Gleason T. Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. *J Pediatr* 2002;140:242-6.

16. Heller AJ, Stanley C, Shaia WT, Sismanis A, Spencer RF, Wolf B. Localization of biotinidase in the brain: implications for its role in hearing loss in biotinidase deficiency. *Hear Res* 2002;173:62-8.
17. Brumwell CL, Hossain WA, Morest DK, Wolf B. Biotinidase reveals the morphogenetic sequence in cochlea and cochlear nucleus of mice. *Hear Res* 2005;209:104-21.
18. Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol* 2004;46:481-4.
19. Wiznitzer M, Bangert BA. Biotinidase deficiency: clinical and MRI findings consistent with myelopathy. *Pediatr Neurol* 2003;29:56-8.
20. Puertas Bordall D, Martin Reyes C, Ruiz-Falco Rojas ML, Duat Rodriguez A, Valls Ferran MI. Optic neuropathy in biotinidase deficiency. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2004;79:393-6.
21. Hoffman TL, Simon EM, Ficicioglu C. Biotinidase deficiency: the importance of adequate follow-up for an inconclusive newborn screening result. *Eur J Pediatr* 2005;164:298-301.

Yazışma adresi:

Dr. Nilgün HARPUTLUOĞLU
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri, İzmir
Tel: 90 232 469 69 69
e-posta: nilgunharp@yahoo.com
