

Biotinidaz Eksikliği

Handan YÜKSELGÜNGÖR (*), Lale URAL (**), Metin DÖNMEZ (**), Kutay IŞIK (***)

SUMMARY

Biotinidase Deficiency

Biotinidase deficiency is an autosomal recessive disorder of biotin recycling. Children with profound biotinidase deficiency usually have neurological and cutaneous symptoms in early childhood, but they may not develop symptoms until adolescence. Here we report a 5 months old baby who became symptomatic with myoclonic convulsions that began in the second month of life and diagnosed when she was 5 months old.

Key words: Biotin, biotinidase deficiency

Anahtar kelimeler: Biotin, biotinidaz eksikliği

OLGU

5 aylık kız hasta, ateş, öksürük, nefes darlığı şikayetleri ile getirildi. Öyküsünden 3-4 gündür öksürük, burun akıntısı, şikayetlerinin olduğu, ardından yüksek ateş (39.5°C, rektal), ememe, bilinç bulanıklığı ve nefes darlığı şikayetlerinin eklendiği öğrenildi. Özgeçmişinden 4000 g, miadında, NSVY ile hastanede doğduğu, asfiksi ve sarılığının olmadığı öğrenildi. Anne sütü ile beslenen, henüz ek gıdalara başlanmayan hastanın hiç aşısı yoktu. Nöromotor gelişimi geri idi; başını dik tutamıyor, gülümsemiyor, anneyi tanııyordu. İki aylıkken başlayan ve o günden beri ara ara tekrarlayan, sıklığı bazen günde birkaç defaya ulaşan konvülsyonları mevcuttu. Anne 35, baba 36 yaşında sağ ve sağlıklı, anne-baba uzaktan akraba idi. Ailenin birinci çocuğu 11 yaşında erkek, sağ ve sağlıklı idi. Bundan sonra doğan 3 çocuktan biri yenidoğan döneminde, ikisi süt çocukluğu döneminde, tekrarlayan konvülsyonlarla exitus olmuştu.

Fizik muayenesinde; baş çevresi 40 cm (% 10-25), kilo 8500 g (% 50-75), boy 66 cm (% 50-75), ateş 38.5°C (R), nabız 140/dk ritmik, SS 62/dk, TA 90/mmHg idi. Kussmaul solunumu, subkostal ve interkostal retraksiyonları, dinlemekle her iki akciğerde yaygın krepitan ralleri mevcuttu. Karaciğer 6/7 cm, orta sertlikte ve künt kenarlı, splenomegali yoktu. Bilinç bulanık, tüm ekstremitelerde tonus azalmış, DTR alınmıyor, Babinsky +/-, ağrılı uyaranları lokalize edebiliyordu. Laboratuvar bulgularında; tam idrar tahlilinde keton (+++), Hb

10.7 g/dL, Hct % 33, lökosit 24.300, Plt 382.000. Periferik kan yayması sepsis ile uyumlu idi. ESR 80 mm/st., CRP 48 mg/dL, PT 24 sn, aktivitesi % 30, kan şekeri 135 mg/dL, üre 25 mg/dL, kreatinin 0.4 mg/dL, SGOT 40IU/L, SGPT 21 IU/L, GGT 27 IU/L, ALP 338 IU/L, Na 139 mEq/L, K 3.3 mEq/L, Cl 105 mEq/L, Ca 8.5 mEq/L, P 4.6 mEq/L, Mg 2.1 mEq/L, t. protein 6.9 g/dL, alb. 4.5 g/dL, kolesterol 184 mg/dL, TG 177 mg/dL idi. Kan gazları; pH 7.1, PO₂ 31, PCO₂ 27, HCO₃ 8.3, aBE -20, amonyak 273 mcg/dL, anyon gap 29. Metabolik taramasında laktik asit ve organik asitler artmış, biotinidaz aktivitesi düşük olarak saptandı. PA akciğer grafisinde bilateral yaygın pnömonik infiltrasyon, kranial BT'de frontal bölgede daha belirgin olmak üzere yaygın serebral atrofi mevcuttu.

TARTIŞMA

Biotin, karboksilaz enzimlerinin kofaktörüdür. Karboksilaz reaksiyonlarında kullanıldıktan sonra biocytin olarak ortamda bulunur. Biocytin, biotinidaz enzimi aracılığıyla tekrar biotine dönüşür. Biotinidaz eksikliği OR geçişli, vücudun biotini kullanmadığı, tedavi edilebilir nitelikte bir metabolizma hastalığıdır (1,2). Hastamızda da anne-babanın akraba olması, kardeş ölüm öyküsünün bulunması hastalığın genetik geçiş gösterdiğini desteklemektedir.

Oluşan hastalığın şiddetine göre parsiyel ve ciddi olmak üzere iki tip biotinidaz eksikliği mevcuttur. Parsiyel enzim eksikliğinde enzim aktivitesi % 10-30, ciddi biotinidaz eksikliğinde ise enzim aktivitesi % 10'dan düşüktür veya hiç yoktur. Eksik olan enzimin tipine göre de holokarboksilaz sentetaz eksikliği (infantil tip) ve biotinidaz eksikliği (juvenil tip) olarak ikiye ayrılır. Infantil tip yaşamın ilk haftalarında bulgu verirken, juvenil tip anneden geçen ya da diyetle alınan biotin nedeniyle daha geç bulgu verir. Diyetle yetersiz biotin alımı ile de biotinidaz eksikliği ortaya çıkabilir (2). Hastamızda yaşamın 2. ayında konvülsyonlarla semptomatik hale

gelen, ciddi biotinidaz eksikliği mevcuttu. Hasta, kliniğimize getirildiğinde halen anne sütü ile beslenmekteydi, ek gıdalara geçilmemişti. Dolayısıyla, diyetle yeterli alıma bağlı biotinidaz eksikliği düşünülmedi.

Biotinidaz eksikliği ilk kez 1983 yılında tanımlanmıştır (2). Sıklığı 1/60.000'dir (1). Hastalık geninin toplumdaki sıklığı 1/123'tür (3). Anne-baba hastalık genini taşıyorsa biotinidaz eksikliği olan bir bebeğe sahip olma riski her gebelik için % 25'tir. Biz de bu olasılığı gözönüne alarak hasta ailesine genetik danışmanlık önerdik.

Biotinidaz eksikliği semptomları sıklıkla 3-6. aylarda başlamakla birlikte, yaşamın 2-3. haftalarında semptom veren olgular olabileceği gibi erişkin çağda semptom veren olgulara da rastlanmaktadır (4,5). En sık rastlanan başlangıç semptomları miyoklonik konvülsiyonlar ve hipotonidir. Erken dönemde solunum problemleri (apne, takipne, hiperventilasyon), deri döküntüleri (seбореik dermatit, atopik dermatit, parsiyel veya komplet alopezi) ve konjunktivit ortaya çıkar. Daha geç dönemlerde ataksi ve gelişme geriliği izlenir. Tedavi edilmeyen olgularda fungal ve bakteriyel infeksiyonlar ortaya çıkar (1,2). Sensorinöral işitme kaybı olabilir. Optik atrofi, retinada pigmentasyon değişiklikleri, hareket bozukluğu, pupiller bulgular gibi çeşitli görme bozuklukları ortaya çıkabilir (6). Bunların dışında beslenme güçlüğü, kusma, ishal, hepatomegali, splenomegali, konuşma bozukluğu, koma, ani bebek ölüm sendromu görülebilir. Biotinidaz eksikliğinin vücutta en erken beyinde ortaya çıktığı, bundan dolayı hastaların kraniyal bulgularla semptomatik hale geldiğine dair yayınlar vardır. Tedavi başladıktan sonra oluşan hasarın ilerlemesi durur, ancak mevcut hasar tedavi ile düzeltilemez (7). Oluşan hasarın düzelebildiğine dair de az sayıda yayın bulunmaktadır (4). Hastamız da konvülsiyonlarla semptomatik hale gelmiş, sepsis bulguları ve solunum problemleri ile bize başvurmuştu. Klinik olarak hastada hipotoni, hepatomegali, takipne (bazen apne), nöromotor retardasyon saptandı. Hastalığın sık rastlanır bulgularından olan deri döküntüleri hastamızda yoktu. Bakteriyel kaynaklı olduğu düşünülen sepsisin etkeni kültürlerde üretilmedi. Hastaya ampirik olarak başlanan intravenöz ampisilin (200 mg/kg/gün) ve sefotaksim (200 mg/kg/gün) tedavisine devam edildi. Medikal tedavi ile metabolik asidoz, lökositoz, protrombin zamanındaki uzama düzeldi. Biotinidaz eksikliği olgularında ketolaktik asidoz, hiperamonemi, organik asidemi ve organik asidüri saptanır (2). Hastamızda bu bulguların hepsi mevcuttu.

Biotinidaz eksikliği tanısı prenatal dönemde amniosentez yapılarak amniotik mayı hücrelerinin kültüre edilmesi ve bu hücrelerde enzim eksikliğinin gösterilmesi ile konulabilir (8). Prenatal tanı almayan hastalarda, yenidoğan tarama testleri ile veya hastalık semptomatik hale geldikten sonra tanı konulabilir. Amerikan Pediatri Akademisi Genetik Komitesi, 1984 yılında yeni doğan tarama testlerini rutine koymuştur. Doğumdan sonra 5. günde kurutma kağıdına alınan kan örnekleri kolorimetrik bir yöntem ile incelenir. N-biotin paraaminobenzoattan paraaminobenzoat salınımı ölçülür. Pozitif sonuç alınan olgularda tedaviye başlamadan önce mutlaka kanda enzim aktivitesi ölçülerek tanı doğrulanmalıdır. Çünkü psöriazis, atopik dermatit gibi bazı hastalıklar yanlış pozitif sonuç verebilmektedir (9). Hastamızda hastalık semptomatik hale geldikten sonra tanı konulmuş, enzim eksikliği saptanmış, ancak enzim düzeyi tayin edilememiştir.

Biotinidaz eksikliği saptanan olgulara 10-20 mg/gün po/iv tek veya iki dozda serbest biotin verilerek tedavi sağlanır (1,2,8). Biz de hastamıza yatışının 7. gününde biotinidaz eksikliği tanısı konduktan sonra 20 mg/gün dozunda iv biotin başladık. Altıncı gününde uzun süreli apneleri gözlenen ve entübe edilerek ventilatöre bağlanan hastanın biotin tedavisinin ikinci gününde spontan solunumu başladı. Kan gazları da normale dönen hasta ekstübe edildi. Proteinden kısıtlı TPN ile 60 kcal/kg/gün enerji alımı sağlanan hastanın takipne ve krepitasyonları da kaybolunca NG sonda ile minimal enteral beslenmeye başlandı. Ancak, enteral beslenmenin ikinci gününde hasta aspire etti ve solunumu yeniden bozuldu. Apneleri nedeniyle ikinci kez entübe edilerek ventilatöre bağlandı. Bu kez tedaviye yanıt alınamadı ve hasta yatışının 14. gününde exitus oldu.

Uygun dozda biotin tedavisi ile tüm olgularda düzelme sağlandığı bildirilmektedir. Tedavi ile konvülsiyonlar, hipotoni, deri döküntüleri, alopezi hızla düzelir. İşitme-görme bozuklukları, nöromotor retardasyon tamamen düzeltilemez, ancak ilerlemesi durdurulabilir (2,6). Hastamızda da biotin tedavisi başladıktan sonra apne ve konvülsiyonlar düzeldi. Yatışından itibaren genel durumu kötü olduğu için işitme ve görme muayeneleri yapılmadı. Hasta aspirasyon komplikasyonu ile kaybedildi.

Biotinidaz eksikliği olguları erken tanı konulduğu takdirde biotin tedavisi ile sekelsiz bir yaşam şansına sahip

olduğu halde, tanı konulmakta gecikilen olgularda kalıcı nörolojik sekeller oluşmaktadır. Ülkemizde biotinidaz taramasının rutine girmesi ve prenatal tanı olanaklarının yaygınlaşmasını ümit etmekteyiz

KAYNAKLAR

1. **Behrman R, Kliegman R, Arvin A:** Textbook of Pediatrics. 15th Ed. Saunders, Philadelphia, 342, 1996.
2. **Baumgartner ER, Suormala T:** Multiple carboxylase deficiency: Inherited and acquired disorders of biotin metabolism. Int J Vitam Nutr Res 67(5):377-84, 1997.
3. **Strom CM, Levine EM:** Chronic vaginal candidiasis responsive to biotin therapy in a carrier of biotinidase deficiency. Obstet Gynecol. 92(4 pt 2):644-6, 1998.
4. **Haagerup A, Anderson JB, Blichfeldt S, et al:** Biotinidase defi-

ciency: two cases of very early presentation. Dev Med Child Neurol 39(12):832-5, 1997.

5. **Wolf B, Norrgard K, Pompario RJ, et al:** Profound biotinidase deficiency in two asymptomatic adults. Am J Med Genet 73(1):5-9, 1997.

6. **Taitz LS, Leonard JV, Bartlett K, et al:** Long term auditory and visual complications of biotinidase deficiency. Early Hum Dev 11(3-4):325-31, 1998.

7. **Suchy SF, Mc Voy JS, Wolf B:** Neurologic symptoms of biotinidase deficiency: possible explanation. Neurology 35(10):1510-1, 1985.

8. **Suormala T, Fowler B, Jakobs C, et al:** Late onset holocarboxylase synthetase-deficiency: pre and postnatal diagnosis and evaluation of effectiveness of antenatal biotin therapy. Eur J Pediatr 157(7):570-5, 1998.

9. **Marklova E, Vonsovska M, Nozickova M, et al:** Screening for biotinidase deficiency in some skin diseases. Sb Ved Pr Lek Karlovy Univerzity Hradci Kralove 37(1):33-6, 1994.