

## Biotinidaz eksikliği: Olgu Sunumu

Akın İŞCAN, İrfan ALTINTAŞ, M. Mansur TATLI, A. Himmet KARAZEYBEK

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa

### ÖZET

Biotinidaz eksikliği biotin metabolizmasının bir bozukluğu olup nörolojik belirtiler, deri bulguları ve organik asidüri ile karakterizedir. Bu çalışmada koma tablosunda başvuran ciddi biotinidaz eksikliği olan dört aylık erkek bebek sunulmaktadır. Biotinidaz eksikliği hem idrar organik asit analizi hem de serum biotinidaz aktivitesi ölçümü ile doğrulanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Biotinidaz eksikliği, biotinidaz aktivitesi, çocuk nörolojisi

### Biotinidase deficiency: A case report

#### ABSTRACT

Biotinidase deficiency is a disorder of biotin metabolism and most symptomatic patients with biotinidase deficiency have both neurologic and cutaneous symptoms and typical organic aciduria. We report the case of a child with severe biotinidase deficiency presenting coma. Biotinidase deficiency was considered and was confirmed by both urine organic acid analysis and biotinidase activity measurement.

**Keywords:** Biotinidase deficiency, biotinidase activity, pediatric neurology

### GİRİŞ

Biotinidaz eksikliği ilk kez günümüzden 20 yıl önce Wolf ve ark.ları (1) tarafından tanımlanmıştır. Biotinidaz, vücutta biotin döngüsü adı verilen bir reaksiyon zinciri içinde serbest biotin oluşum basamağı için gerekli bir enzimdir. Biotin, organizmadaki karboksilaz enzimleri için kofaktör olarak görev yapan önemli bir vitamindir. Otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalık olan biotinidaz eksikliği organizmada biotin döngüsünü bozarak metabolik asidoz, deri bulguları ve nörolojik belirtiler gibi değişik klinik ve laboratuvar bulgularının görüldüğü bir hastalık tablosuna yol açar (2-4). Dünya ülkeleri içinde biotinidaz eksikliğinin en sık görüldüğü ülkenin Türkiye olduğu bildirilmiştir (5). Bu çalışmada, akut ensefalopati tablosuyla hastaneye getirilen ve yapılan incelemeler sonucunda ağır biotinidaz eksikliği tanısı konulan olgu sunuldu.

### OLGU

4 aylık erkek bebek.

Yakınmaları: Havale geçirme, ishal, kusma ve bilinç bulanıklığı.

Öyküsünden, bir ay önce tüm vücutta kasılma ve gevşeme, gözlerde kayma şeklinde birçok kez havale geçirdiği, bir hastanede yatarak tetkik edildiği, bilgisayarlı beyin tomografi (BBT) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde patoloji saptanmayarak önerilerle taburcu edildiği, yakınmalarının devam etmesi ve genel durumunun kötüleşmesi nedeniyle hastanemize başvurduğu öğrenildi.

Öz geçmişinden annenin 12. gebeliğinden, miadında, spontane vaginal yolla sorunsuz olarak evde doğduğu, doğumdan sonraki ilk günlerde havale nedeni ile hastanede yattığı, anne sütü ile beslendiği öğrenildi.

Soy geçmişinden 40 yaşındaki annenin 12. gebeliğinden doğmuş, Anne- babanın amca çocukları olduğu, anne, baba ve diğer 10 kardeşin sağlıklı olduğu, 3 aylık erkek kardeşinin cilt hastalığından ve 3 aylık kız kardeşinin 6 aylıkken aniden eksitus olduğu öğrenildi.

Fizik Muayenede: Ağırlık: 4000 g (< 3 persentil), boy: 54 cm (< 3 persentil) ve baş çevresi: 38 cm (< 3 persentil) olarak bulundu. Bilinç kapalı ve ağırlı uyarana fleksör yanıt alınıyordu. Solunum Kussmaul tipinde olup deri turgor-tonusu azalmış, ön fontanel ve göz küreleri çökük, mukozalar kuru, kapiller dolum zamanı 5

sn olarak bulundu. Kornea refleksi zayıflamış, pupil refleksi normal ve sol gözde korneal opasite mevcuttu. Ağız mukozasında monoliazis, tonsiller hiperemi ve hipertrofi saptandı. Kalp tepesi 160/dk ve kalp sesleri olağan bulundu. Sol akciğer oskültasyonunda kreptan raller, karın palpasyonunda 3 cm hepatomegali ve karın cildinde geniş deskuamasyon alanı mevcuttu (Şekil 1). Nörolojik muayenede kas tonusu azalmış ve derin tendon refleksleri hipoaktif olarak alındı. Diğer sistemlerde patoloji saptanmadı.

Laboratuvar incelemelerinde: Kanda beyaz küre: 19 000/mm<sup>3</sup> (% 69 polimorfonükleer lökosit), Hb: 11,3 g/dl, Htc: %34, trombosit 680 000/mm<sup>3</sup>, glikoz: 104 mg/dl, üre: 24 mg/dl, kreatinin: 0.2 mg/dl, AST: U/l 40, ALT: 71, Na: 149 mmol/l, K: 4,1 mmol/l, Ca: 9,7 mg/dl, HSCRP 14 mg/l, idrar dansitesi:1030, pH:5, keton:++, idrar sedimenti: normal, GFR: 106 ml/dk, idrarda Ca/kreatinin: 0,1 olarak bulundu. Kan gazı incelemesinde pH: 6,9, HCO<sub>3</sub>: 36 mmol/l, PCO<sub>2</sub>: 40 mmHg, baz açığı: 28, kan laktat:199 mg/dl, amonyak: 85 µg/dl, serum B<sub>12</sub>: 662 pg/ml, folik asit: 10 ng/ml, ferritin: 810 ng/ml, serum immünoglobülin düzeyi normal bulundu. Karın ultrasonografisinde sağ böbrekte en büyüğü 6 mm olan 3 adet, sol böbrekte en büyüğü 4 mm olan 5 adet taş ile uyumlu görünüm izlendi. BBT ve BOS incelemesinde patoloji saptanmadı.

İdrar organik asit analizinde normalin 2 katı kadar artmış 3-OH izovalerik asit ve 3-metilcrotonilglisin, artmış 4-OH izovalerik asit-tigililglisin-asetilglisin saptandı. Serum biotinidaz enzim aktivitesi negatif bulundu. Klinik gidiş ve izlem: Metabolik koma, ağır dehidratasyon, sepsis, ve menenjit ön tanılarıyla hastaneye yatırılan hastaya izotonik NaCl, NaHCO<sub>3</sub> ve dopamin infüzyonu, IV diazepam başlandı. Oksijen verildi. Asidoz ve serum elektrolit değerlerinde düzelme sağlandı. Kısmi parenteral beslenmeye geçildi. Koma tablosu devam eden hasta, aile isteği ile başka bir merkeze sevk edildi. Devam

edilen incelemelerde serum biotinidaz enzim aktivitesinin olmadığı saptandı. Yüksek doz biotin tedavisi gerektiğinden hastaya ulaşılmaya çalışıldığında götürüldüğü merkezde eksitus olduğu öğrenildi.

## TARTIŞMA

Türkiye’ de biotinidaz eksikliğinin görülme sıklığı dünya ortalamasının çok üzerinde olup bir çalışmada bu oran dünya ortalamasının yaklaşık 8 katı olarak yenidoğanlarda 1:14800 olarak bildirilmiştir (5). Biotinidaz sentezinden sorumlu gen 3p25 bölgesinde lokalize olup hastalığa neden olan 60’dan fazla mutasyon tanımlanmıştır (6, 7). Biotinidaz, endojen serbest biotin oluşumu için gerekli bir enzimdir. Eksiklik durumunda fonksiyon görmeleri için biotine gereksinimleri olan karboksilazların işleyişi durur. Ciddi biotinidaz eksikliğinde metabolik asidoz, laktik asidemi, piruvik asidemi, organik asidemi, organik asidüri ve hiperamonyemi görülür. Hastamızda biotinidaz eksikliğinin tüm metabolik bulguları saptanmıştır. Kan piruvik asit düzeyi ise çalışılmamıştır. Biotinidaz eksikliği genellikle ilk 3-6 aylar arası dönemde klinik semptom verir (8). Olgumuzun erken süt çocukluğu döneminde konvülziyonlar biçiminde ortaya çıkması dikkat çekicidir. Olgumuzda, konvülziyonların yanı sıra biotinidaz eksikliğinde görülen önemli bulgulardan biri olan deride geniş deskuamasyon kaydedilmiştir (Şekil 1). İdrarorganik asit analizinde 3-OH izovalerik asit ve 3-metilcrotonilglisin’de artış olması, biotinidaz eksikliğine işaret eden bulgular olarak değerlendirilmiştir. Biotinidaz eksikliği vakalarında böbrek taşı şimdiye kadar rapor edilmemiştir. Hastamızda böbrek fonksiyonları ve idrar Ca atılımının normal sınırlar içinde olması böbrek fonksiyon bozukluğu ve hiperkalsiürinin etyolojide rolü olmadığını göstermekle birlikte olgunun ağır klinik

tablosu etyolojik nedene yönelik diğer incelemelere imkan vermemiştir.

Biotinidaz eksikliğinde erken tanı ve tedavi çok önemli olup tanı ve tedavide gecikme nörolojik sekeller ve ölümlerle sonuçlanabilir(2). Kardeş ölümü ve birinci derece akraba evliliğinin varlığına rağmen ailenin metabolik hastalık yönünden incelenmemiş olması vakamızın erken tanı ve tedavi görme şansını ortadan kaldırmıştır. Biotinidaz eksikliğinin kesin tanısı serum, lenfositler veya fibroblast kültüründe enzim aktivitesinin yokluğunun gösterilmesine dayanır (8). Amniyon hücre kültürü ve koryon villüs hücrelerinde biotinidaz enzim düzeyi ölçümü ve mutasyon araştırılması prenatal tanıya imkan sağlar (9). Hastalığın tedavisinde yüksek doz (10-30 mg/gün) biotin oral yolla verilir. Tedavi ile deri ve nörolojik bulgular düzelir. İşitme ve görme bozuklukları tedaviye daha dirençlidir. Sonuç olarak: Dermatolojik ve nörolojik belirtiler gösteren süt çocuklarında doğumsal biotinidaz eksikliği olabileceği akla gelmelidir. Aile öyküsünde benzer semptomlar veya kardeş ölümü anamnezi olan çocuklar biotinidaz eksikliği yönünden mutlaka araştırılmalıdır.

Teşekkür

Yazarlar, katkıları için Hacettepe Ü Tıp Fakültesi Çocuk-Metabolizma Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr.Turgay Coşkun'a çok teşekkür ederler.

## KAYNAKLAR

1. Wolf B, Heard GS, Weissbecker KA, et al. Biotinidase deficiency: initial clinical features and rapid diagnosis. *Ann Neurol*, 1985;18:614-7.
2. Rezvani I and Rosenblatt DS. Valine, leucine, isoleucine, and related organic acidemias. In: Behrman RE, Kleigman R, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics* 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2003: p.409-18.
3. Gulati S, Passi GR, Kumar A, et al. Biotinidase deficiency--a treatable entity. *Indian J Pediatr*, 2000;67(6):464-6.
4. Wolf B. Biotinidase Deficiency: New Directions and Practical Concerns. *Curr Treat Options Neurol*, 2003;5(4):321-8.
5. Baykal T, Huner G, Sarbat G, et al. Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns. *Acta Paediatr*, 1998;87(10):1102-3.
6. Hymes J, Stanley CM, Wolf B. Mutations in BTD causing biotinidase deficiency. *Hum Mutat*, 2001;18(5):375-81.
7. Pomponio RJ, Coskun T, M Demirkol M, et al. Novel mutations cause biotinidase deficiency in Turkish children. *J Inherit Metab Dis*, 2000; 23(2):120-8.
8. Lyon G, Adams RD, Kolodny EH. *Neurology of hereditary metabolic diseases of children*. Second ed. New York: McGraw-Hill, 1996:76-8.
9. Pomponio RJ, Hymes J, Pandya A, et al. Prenatal diagnosis of heterozygosity for biotinidase deficiency by enzymatic and molecular analyses. *Prenat Diagn*, 1998;18(2):117-22.

**Yazışma adresi:** Akın İşcan

Harran Ü Tıp Fak Çocuk Sağ. ve Hast.  
AD. Şanlıurfa

Tel :0 414 314 11 70

e-mail :akiniscan@harran.edu.tr