

İnfanıl spazm şeklinde başlangıç gösteren biotinidaz eksikliği Bir vaka takdimi

Dursun Ali Şenses¹, Enver Şimşek¹, Neşe Ersöz Yar²

Mahmut Keskin², Kenan Kocabay³

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Doçenti, ²Pediyatri Araştırma Görevlisi, ³Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Şenses DA, Şimşek E, Ersöz Yar N, Keskin M, Kocabay K. (Department of Pediatrics, Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Düzce, Turkey). Biotinidase deficiency in a four-week-old infant with infantile spasms. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 121-124.

Profound biotinidase deficiency was diagnosed in a 28-day old infant with seizures-like infantile spasms, alopecia and erythematous rash. Clinical signs improved dramatically with biotine treatment. Clinical features of biotinidase deficiency are discussed.

Key words: biotinidase deficiency, biotine, infantile spasms.

ÖZET: Yirmi yedi günlükken infanıl spazm şeklinde konvülsif nöbetleri başlayan, muayenesinde saçlı deride alopesi, sırtta eritematöz döküntü olan bir bebekte, sıfır enzim aktivitesi ile ağır biotinidaz eksikliği tanısı kondu. Biotin tedavisi ile klinik durumunda dramatik düzelmeye oldu. Sunulan vaka nedeniyle biotinidaz eksikliği tartışıldı.

Anahtar kelimeler: biotinidaz eksikliği, biotin, infanıl spazm.

Biotinidaz eksikliği otozomal resesif geçiş gösteren, yaşamın ilk haftalarından itibaren semptomatik olabilen bir metabolik bozukluktur^{1,2}. Hastalarda, biotin vitamininin serbest hale geçmesinden sorumlu biotinidaz enziminde eksiklik vardır. Bunun sonucunda, apokarboksilaz enzimlerinin aktivasyonunda kofaktör olarak görev alan biotin serbest hale geçemediğinden karboksilazlar aktivite gösteremezler. Böylece gelişen biotin eksikliği ve karboksilazların sorumlu olduğu reaksiyonların gerisinde kalan ürünlerin birikmesi sonucu hastalık belirtileri gelişir. Konvülsiyon, hipotoni, ataksi, sensoryal işitme kaybı, optik atrofi, dermatit, alopesi gibi nörolojik ve deri bulguları, tekrarlayan viral ve fungal enfeksiyonlar, apne ve laringeal stridor gelişebilir^{1,3-7}. Ağır eksiklik durumları tedavi edilmediğinde nörolojik sekellere neden olabileceği gibi, ölüme kadar da ilerleyebilir. Konvülsiyonlar genellikle tonik-klonik tipte olur⁸. Bazen infanıl spazm şeklinde de olabilmektedir^{8,9}. Biotin ile yapılan tedaviden oldukça iyi yanıt alındığından, hastalığın erken tanımlanması, gidişi ve morbiditesi yönünden önemlidir. Bu nedenle, dört haftalıkken infanıl

spazm nöbetleri başlayan ve ağır biotinidaz eksikliği tanısı konan hastamızı sunarak bu konuya dikkat çekmek istedik.

Vaka Takdimi

Yirmisekiz günlük kız bebek, bir gün önce başlayan, kol ve bacaklarında fleksiyon tarzında, ani sıçrama şeklinde olan ve aynı gün üç kez tekrarlayan kasılma yakınması ile getirildi. Öyküsünden, aralarında akrabalık bulunmayan çiftin dördüncü ve yaşayan tek çocuğu olduğu, hastanede gününde sorunsuz doğduğu, anne sütü ile beslendiği, aile öyküsünden diğer üç erkek kardeşinin de benzer yakınmaları nedeniyle infanıl spazm tanısı aldığı, üçünün de yaşamın ilk üç ayı içinde öldükleri, annenin erkek kardeşi ile babanın kız kardeşinin de birbirleriyle evli olup, bunların da üç çocuklarının bebeklik döneminde benzer yakınmalar ile öldükleri ve kesin bir neden gösterilemediği öğrenildi.

Fizik muayenede ağırlığın 3930 gr, boyun 53 cm, baş çevresinin 37 cm olduğu, hipoaktif, göz temasının ve çevre ile ilgisinin olmadığı, saçların seyrek olduğu, oksipitoparyetal bölgede

alopesi ve sırtta eritemli alanların olduğu belirlendi (Şekil 1 ve 2). İzlem sırasında gözlerde kayma ve gövdede fleksiyon tarzında kasılma şeklinde nöbetlerinin gün içinde giderek sıklaştığı gözlemlendi. Tam kan sayımı, kan biyokimyasal incelemeleri, kan gazları, BOS incelemesi, EEG ve kraniyal MRG normal bulundu. İdrar ve kan amino asitleri normal, kan laktik asit düzeyi 25 mg/dl (normali 10-14 mp/dl), kan pirüvik asit düzeyi 1.3 mg/dl (normali 0.5-1 mg/dl), BOS laktik asit ve pirüvik asit düzeyleri 36 mg/dl (normali 9.9-20.7 mg/dl) ve 2.0 mg/dl (normali 0.26-1.43 mg/dl), idrar 3-hidroksiizovalerik asit ve 3-metilkrotonilglisin atılımında hafif artış, kan biotinidaz aktivitesi sıfır olarak bulundu.



Şekil 1. Oksipitoparyetal bölgede alopesi, sırtta eritematöz döküntü.



Şekil 2. Paryetookspital bölgede alopesi ve deride seboreik dermatit.

Hastaya biotinidaz eksikliği tanısı konularak biotin tedavisi başlandı. Tedavinin başlangıcından itibaren konvülsiyonları kayboldu, aktifleşerek çevreyle ilgilenmeye başladı. On bir aylık izlemi boyunca hiç konvülsif nöbeti olmadı. On bir aylıkken yapılan Denver II gelişim testi ayına uygun bulundu. Göz muayenesi normal ve optik atrofi yoktu, işitmesi klinik muayenede normaldi. Teknik nedenlerden ötürü görsel ve işitsel uyarılma potansiyelleri çalışması yapılamadı.

Tartışma

Biotin, amino asit katabolizması, yağ asit sentezi ve glukoneogenesis için önemli propionil CoA karboksilaz, 3-metil krotonil CoA karboksilaz, asetil CoA karboksilaz ve pirüvat karboksilaz enzimlerinin kofaktörüdür¹. Serbest biotin bu enzimlerin apoproteinlerine bağlanarak aktif hale geçmelerini sağlar. Diyetle alınan biotin proteinlere bağlı şekildedir. Biotinidaz enzimi biotini serbest hale geçirir. Dolaşımında da bağlı halde bulunan biotin hücre içine girerken de biotinidaz tarafından serbest hale getirilir. Biotinidaz enzim aktivitesindeki bir yetersizlik biotin eksikliğine yol açar, bunun sonucunda da yukarıda sözedilen dört enzimin fonksiyonlarında yetersizlik olur. Eksikliğin şiddetine göre metabolik asidoz, ketozis gelişebilir, vücut sıvılarında laktik asit, propiyonik asit, 3-metilkrotonik asit ve glisin bileşiği, 3-hidroksiizovalerik asit birikebilir.

Biotinidaz enziminin geni üçüncü kromozomun kısa kolundadır¹. Gende gelişen çok sayıdaki farklı mutasyonlar sonucu enzim eksikliği oluşur. Her iki allelde de oluşan mutasyon sonucu hastalık ortaya çıkmaktaysa da bazı mutasyon tiplerinde semptomlar ömür boyu ortaya çıkmadığı gibi, bazılarında da semptomların görülme zamanı farklılıklar göstermektedir. Heterozigotlarda hastalık gelişmemektedir. Homozigot veya her iki allelde de farklı mutasyon gösterenlerde enzim eksikliği gelişmekte, ancak enzim aktivitesi farklılıklar gösterebilmektedir. Enzim aktivitesine göre eksiklik ağır ve kısmi olmak üzere ikiye ayrılır. Ağır tip eksiklikte, aktivite %10'dan daha azdır¹⁰. Kısmi eksiklikte ise %10-30 arası bir aktivite vardır. Ağır biotinidaz eksikliği gösteren semptomatik hastalarda yaklaşık 100 kadar farklı mutasyon tanımlanmıştır. Semptomatik olan hastaların hemen hemen yarısında en az bir allelde G98:d7i3 (7 baz

delesyonu/3 baz insersiyonu) mutasyonu belirlenmiştir. R538C nokta mutasyonu da ikinci sıklıkta tespit edilen bozukluktur¹¹. Yenidoğan taramalarında da en sık karşılaşılan mutasyonlar Q456H missens mutasyonu ile A171T:D444H çift mutasyonu olmuştur^{12,13}. D444H ağır biotinidaz eksikliği mutasyonu değildir. Bu mutasyonun homozigotluğunda enzim aktivitesi %50 kadar vardır. Ağır eksiklik mutasyonlarının heterozigotluğuna benzer. Ayrıca bir allelde ağır eksiklik mutasyonu taşıyıp, diğer allelde D444H mutasyonu taşıyanlarda da yaklaşık olarak %20-25 enzim aktivitesi mevcut olup kısmi biotinidaz eksikliği gelişir¹⁴. Ülkemizden yapılan bir çalışmada da semptomatik vakalarda G98:d7i3, yenidoğan tarama grubunda da T532M sık karşılaşılan mutasyonlar olmuştur¹⁵.

Biotinidaz eksikliğinin sıklığı yaklaşık olarak 1:60.000'dir¹. Ancak ülkemizde görülme sıklığı, akraba evliliklerinin sık olmasından ötürü 1:11614 olarak belirlenmiştir¹⁶. Genel popülasyonda taşıyıcılık sıklığı da 1:120'dir.

Ağır biotinidaz eksikliğinde semptomlar eksikliğin derecesine göre erken veya geç dönemde ortaya çıkmakta ve hatta yaşam boyunca da görülmeyebilmektedir^{2,17,18}. Biotinidaz aktivitesinin sıfır veya %1'in altında olanlar semptom gelişmesi yönünden oldukça yüksek risk grubunu oluştururlar¹⁹⁻²¹. Enzim aktivitesi %1-10 arası aktivite gösteren kişilerin de semptomatik olma riski vardır. Enzim aktivitesi %1'in altında olan hastaların çoğunda semptomlar yaşamın ilk haftalarından itibaren görülmeye başlamaktadır²¹. Bazı hastalar tek semptom gösterirken bazıları da birden fazla nörolojik ve deri bulguları göstermektedir. Deri bulguları eritematöz döküntü, seboreik dermatit ve kısmi veya total alopesi şeklinde olur. Bebeklerde beslenme güçlüğü, takipne ve apne gibi solunum sistemi belirtileri olabilir. Hastalarda huzursuzluk, letarji ve hatta koma gelişebilmekte ve ölümle sonuçlanabilmektedir. T hücrelerinde gelişen bozukluğa bağlı olarak immün yetmezlik oluşabilir ve buna bağlı tekrarlayan viral veya fungal enfeksiyonlar olur¹. Beyinde lökoensefalopatiye neden olabilir, ventriküller genişler, BOS'un dolaştığı ekstraserebral alanlarda genişleme ve myelinizasyonda gecikme olur²². En sık görülen nörolojik bulgu hipotoni ve konvülsiyondur^{4,8}. Konvülsiyonlar semptomatik hastalarda tek başına veya diğer nörolojik veya deri bulgularıyla

birlikte en sık karşılaşılan başlangıç belirtisi olur³. Yapılan bir çalışmada hasta yarısından çoğunda (%55) gözlenmiş olup, %38'inde de başlangıç belirtisi olmuştur⁸. BOS'ta biotinidaz aktivitesi serum ve diğer dokulara göre çok daha düşük bulunmuştur²³. Böylece beyinde çok daha fazla laktat birikimi olur. Muhtemelen buna bağlı olarak nörolojik bulgular daha erken ortaya çıkmaktadır. Konvülsiyonlar genellikle tonik-klonik veya jeneralize klonik şekildedir⁸. Bazı hastalarda da infanıl spazm veya myoklonik şekilde olur. Hastaların büyük bir kısmında EEG bozuk çıkarken, %16'sında normal bulunmuştur⁸. Bebeklik dönemini geçmiş daha büyük hastalarda ataksi, nörolojik gelişim gecikmesi, sensorinöral işitme kaybı ve optik atrofi gelişebilir^{5,24}.

Hastamızın ilk belirtisi infanıl spazm şeklinde nöbetler olmuştur. Ayrıca beraberinde eritematöz döküntü ve alopesi tespit edilmiştir. Enzim aktivitesinin sıfır olmasından ötürü belirtiler de yaşamın çok erken döneminde başlamıştır. Kardeş öyküsünün olması, hala ve dayı çocuklarında da benzer şekilde ölümlerin olması, hastamızın yeni mutasyon vakası olmayıp, anne ve babanın taşıyıcı olduğunu düşündürmektedir. Bu durumu kesinleştirmek için anne ve babada da enzim aktivitesinin bakılması ve ayrıca hastamızla birlikte mutasyon analizinin yapılması uygun olacaktır. Çünkü kısmi biotinidaz eksikliği olanlarda ancak stres durumlarında, enfeksiyonlar sırasında, semptomlar gelişebilmektedir.

Hastalarda biotin tedavisi oldukça yararlı olmaktadır. Bilhassa erken dönemde başlanırsa tüm semptomlar kaybolmakta ve her hangi bir sekel gelişmemektedir. İyileşme çok kısa süre içinde olmaktadır^{1,3,8,21}. Ancak kalıcı zedelenmenin geliştiği hastalarda geri dönüşüm olmamaktadır²¹. Bu nedenden ötürü tanı konan ağır biotinidaz eksikliği olan tüm hastalara tedavinin başlanması önerilmektedir. Oral yolla, günde 10 mg olarak verilir, ömür boyu devam edilir. Biyokimyasal bozukluklar ve konvülsiyonlar hızla düzelmekte, bunlardan sonra deri bulguları da kaybolmaya başlamaktadır. Optik atrofi ve işitme kaybı gibi durumlarda tedaviden yanıt alınmayabilmektedir. Semptomların başlangıcı ile tedaviye başlanması arasında geçen süre önem arz etmektedir. Hastaların erkenden tanınıp tedavi edilmesi hastanın yaşamı ve kalıcı sekellerin önlenmesi yönünden çok

yararlı olmaktadır. Bu nedenden ötürü gelişmiş ülkelerde yenidoğan döneminde hastalığın tarama testi yapılmaktadır. Kısmi biotinidaz eksikliği olanlarda semptom geliştiğine dair pek yayın olmasa da biotin bilinen toksisitesi olmadığından bu kişilere de günde 1-10 mg arasında değişmek üzere tedavi önerilmektedir¹.

Sonuç olarak, bebeklik döneminde infantil spazm gibi nörolojik sorunları olan hastalarda biotinidaz eksikliğinin de düşünülerek gerekli kan incelemelerinin yapılması oldukça yararlı olacaktır.

Teşekkür

Hastamızın metabolik testlerinin yapılmasında bize yardımcı olan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Metabolizma Ünitesi öğretim üyesi Prof. Dr. Ayşegül Tokatlı'ya teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Rezvani I, Rosenblatt DS. Valine, leucine, isoleucine, and related organic acidemias. In: Behrman RE, Kliegman RM and Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed) Philadelphia: WB Saunders, 2004: 409-418.
2. Haagerup A, Andersen JB, Blichfeldt S, Christensen MF. Biotinidase deficiency: two cases of very early presentation. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 832-835.
3. Wolf B, Heard GS, Weissbecker KA, McVoy JR, Grier RE, Leshner RT. Biotinidase deficiency: initial clinical features and rapid diagnosis. *Ann Neurol* 1985; 18: 614-617.
4. Coskun T, Tokatlı A, Özalp I. Inborn errors of biotin metabolism. clinical and laboratory features of eight cases. *Türk J Pediatr* 1994; 36: 267-278.
5. Wolf B, Spencer R, Gleason T. Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. *J Pediatr* 2002; 140: 242-246.
6. Tsao CY, Kien CL. Complete biotinidase deficiency presenting as reversible progressive ataxia and sensorineural deafness. *J Child Neurol* 2002; 17: 146.
7. Tokatlı A, Coşkun T, Özalp I, et al. The major presenting symptom in a biotinidase-deficient patient: laryngeal stridor. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15: 281-282.
8. Salbert BA, Pellock JM, Wolf B. Characterization of seizures associated with biotinidase deficiency. *Neurology* 1993; 43: 1351-1355.
9. Kalaycı Ö, Coşkun T, Tokatlı A, et al. Infantile spasms as the initial symptom of biotinidase deficiency. *J Pediatr* 1994; 124: 103-104.
10. Hart PS, Hymes J, Wolf B. Biochemical and immunological characterization of serum biotinidase deficiency. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 126-136.
11. Pomponio RJ, Hymes J, Reynolds TR, et al. Mutations in the human biotinidase gene that cause profound biotinidase deficiency in symptomatic children: molecular, biochemical, and clinical analysis. *Pediatr Res* 1997; 42: 840-848.
12. Norrgard KJ, Pomponio RJ, Swango KL, et al. Mutation (Q456H) is the most common cause of profound biotinidase deficiency in children ascertained by newborn screening in the United States. *Biochem Mol Med* 1997; 61: 22-27.
13. Norrgard KJ, Pomponio RJ, Swango KL, et al. Double mutation (A171T and D444H) is a common cause of profound biotinidase deficiency in children ascertained by newborn screening in the United States. *Hum Mutat* 1998; 11: 410.
14. Swango KL, Demirkol M, Huner G, et al. Partial biotinidase deficiency is usually due to the D444H mutation in the biotinidase gene. *Hum Genet* 1998; 102: 571-575.
15. Pomponio RJ, Coskun T, Demirkol M, et al. Novel mutations cause biotinidase deficiency in Turkish children. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23: 120-128.
16. Baykal T, Huner G, Sarbat G, Demirkol M. Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns (letter). *Acta Paediatr* 1998; 87: 1102-1103.
17. Wolf B, Pomponio RJ, Norrgard KJ, et al. Delayed-onset profound biotinidase deficiency. *J Pediatr* 1998; 132: 362-365.
18. Wolf B, Norrgard K, Pomponio RJ, et al. Profound biotinidase deficiency in two asymptomatic adults. *Am J Med Genet* 1997; 73: 5-9.
19. Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46: 481-484.
20. Muhl A, Moslinger D, Item CB, Stockler-Ipsiroglu S. Molecular characterisation of 34 patients with biotinidase deficiency ascertained by newborn screening and family investigation. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 237-243.
21. Moslinger D, Stockler-Ipsiroglu S, Scheibenreiter S, et al. Clinical and neuropsychological outcome in 33 patients with biotinidase deficiency ascertained by nationwide newborn screening and family studies in Austria. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 277-282.
22. Grunewald S, Champion MP, Leonard JV, Schaper J, Mo AA. Biotinidase deficiency: a treatable leukoencephalopathy. *Neuropediatrics* 2004; 35: 211-216.
23. Suchy SF, McVoy JS, Wolf B. Neurologic symptoms of biotinidase deficiency: possible explanation. *Neurology* 1985; 35: 1510-1511.
24. Rahman S, Standing S, Dalton RN, Pike MG. Late presentation of biotinidase deficiency with acute visual loss and gait disturbance. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 830-831.