

Yenidoğan Tarama Testi ile Saptanan Biotinidaz Eksikliği ve Aile Sağlığı Merkezindeki İzlemi Biotinidase Deficiency Detected by Neonatal Screening Test and Monitoring in Family Health Center

Dilek Mete¹, Kurtuluş Öngel²

¹ Dr., Karabağlar 24 no.lu Denizmen Aile Sağlığı Merkezi, İzmir, Türkiye

² Prof.Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Biotinidaz eksikliği; eksik biotinidaz enzim aktivitesinin neden olduğu otozomal resesif geçişli metabolik bir bozukluktur. Rahatsızlık; nörolojik belirtiler, deri bulguları ve organik asidüri gibi değişik klinik ve laboratuvar bulgularının görüldüğü bir hastalık tablosuna yol açar. Eksikliğinde erken tanı konması bebeği olası zararlardan koruyacaktır. Neonatal tarama programı kapsamında tarama yapılan bebeklerde bu mümkün olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Biotinidaz eksikliği, biotin, neonatal tarama programı

Summary

It is an autosomal recessive metabolic disorder caused by incomplete biotinidase enzyme activity. Biotinidase deficiency leads to a clinical picture of various clinical and laboratory findings such as neurological symptoms, skin manifestations and organic aciduria.

Key words: Biotinidase deficiency, biotin, neonatal screening program

Kabul Tarihi: 15.09.2018

Giriş

Eksik biotinidaz enzim aktivitesinin sebep olduğu otozomal resesif geçişli bir bozukluktur. Amino asit, karbonhidrat ve yağ asidi metabolizmasında kullanılan enzimlerin fonksiyonu için gerekli olan biyotin geri dönüşümünde azalma ile karakterizedir (1,2,3).

Normal koşullarda biyotin, bağırsak zarından diyet biyotininin taşınmasından ve biotinidaz enzimi ile geri dönüşümden türetilir (1,2). Serbest biyotin; farklı amino asitlerin katabolizması, yağ asidi sentezi ve glukoneojenez için önemli olan birkaç enzimden oluşan bir döngüye girer. Bu enzimler propiyonil-CoA karboksilaz (amino asit katabolizması ve lipit metabolizması), 3-metilcrotonil-CoA karboksilaz (amino asit katabolizması), piruvat karboksilaz (lipit metabolizması), asetil-CoA karboksilaz (glukoneojenez) dir (1,2,3).

Biotinidaz enzimi biyotin döngüsünde rol alır. Diyetle alınan biyotin proteinlere bağlı haldedir; biotinidaz enzimi bu biyotini serbest hale getirir.

Biotin aminoasit katabolizmasının, yağ asidi sentezi ve glukoneojenez için önemli enzimlerin kofaktürüdür. Serbest biyotin bu enzimlerin kofaktörlerine bağlanarak aktif hale geçmelerini sağlar. Biotinidaz enzim aktivitesindeki yetersizlik biyotin eksikliğine yol açar (4). Eksikliğin şiddetine göre metabolik asidoz, ketozis gelişebilir; vücut sıvılarında laktik asit, propiyonik asit, 3-metil krotonik asit ve glisin bileşiği, 3 hidroksiizovalerik asit birikebilir.

Biotinidaz eksikliği; deri bulguları, nörolojik belirtiler ve organik asidüri gibi değişik klinik ve laboratuvar bulgularının görüldüğü bir hastalık tablosuna yol açar. Genellikle ilk 3-6 aylar arası dönemde klinik semptom verir (5). Amniyon hücre kültürü ve koryon villüs hücrelerinde biotinidaz enzim düzeyi ölçümü ile beraberinde mutasyon araştırılması prenatal tanı koymada yardımcıdır (6).

Bu hastalığın tanısı yenidoğan taramaları ile de rahatlıkla konabilir ve erken dönemde bulgular önlenir (7). Ülkemizde biotinaz eksikliği, yenidoğan tarama programına 2008 yılında girmiştir (8). Bu olgu sunumu ile, aile sağlığı

merkezinde rutin tarama esnasında tespit edilen bir olgu ve izlemleri hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır.

Olgu

Eşiyle akrabalık bağı olmayan, kan grubu uyumsuzluğu bulunmayan, 33 yaşında bir anneden hastanede miadında, ilk doğum, sezaryen ile doğan bebek; ağırlığı 2700 gr, boyu 48 cm ve baş çevresi 35 cm.dir. Fontanel 2,5x2,5 cm ölçülmüştür. Annenin gebeliğinde sık idrar yolu enfeksiyonu ve antibiyotik kullanımı öyküsü vardır. Bebek halen anne sütü almakta olup, hastanede mamayla desteklenmiştir.

Bebek 3 günlük olduğunda aile topuk kanı alınması için aile sağlığı merkezine başvurdu. Bebek uykuya meyilli, ikterik, yeni doğan reflexleri normal, meme başını tutmada zorlanıyordu. Anne, bebeği kucağında iken ara ara uykusunda sıçrama tarzı hareketler yaptığını ifade etti. Aileye anne sütünün önemi anlatıldı. Emzirme eğitimi verildi. Aileye bebeği emmeme ve uykuya meyilli olduğundan tekrar hastaneye götürmeleri önerildi.

Hastanede topuk kanı alınan hastanın 10 gün sonra sonuçlarında biyotinidaz enzim eksikliği saptandı. Bebek, çocuk metabolizma hastalıklarına sevk edildi. Bebeğin tekrar yapılan tahlillerinde biyotinidaz değerinin düşük gelmesi sonucu bebeğe kesin tanı konulana kadar günde 5 mg biotin tablet 2x1 başlandı. Tablet şeklinde olan biotin ezilerek bir miktar suyla çay kaşığı ile bebeğe verilmeye başlandı. Şurup şeklinde olan formu Sağlık Bakanlığı onaylı olmadığından verilemedi. D vitamini damlası 600 ü/gün olarak başlandı. Bebeğin sarılığının uzaması anne sütü sarılığına bağlandı. Bebeğin biyotinidaz eksikliği kesin tanısı için anne ve babanın genetik tahlilleri istendi. 2. ayda bebeğin yüzünde ve saçlı deride olan seboraik döküntüler isilik olarak değerlendirildi.

Hastanın aile sağlığı merkezindeki laboratuvar biyotinidaz enzim aktivitesi ilk sonucu 44,29 nkat/L, ikinci sonucu 57,98 nkat/L olarak saptandı (N:62-143 nkat/L). Çocuk metabolizma hastalıklarında bakılan laboratuvar sonuçlarında; biotinidaz 3,33 nmol/dk/ml (N:4,4-12 nmol/dk/ml), anne biyotinidaz değeri 7,16 nmol/dk/ml, baba biyotinidaz değeri 7,67 nmol/dk/ml, total bilirübin 11,87 mg/dl, direk bilirübin 0,69 mg/dl, TSH 5,37 mu-ml, T4

serbest 1,34 ng/dl, Hb: 16,7 gr/dl, Hct: 42,2%, Plt: 331, wbc:10,5, aminoasitler vücut sıvılarında tandem MS (plasma) normaldi. GAL1P üridiltransferaz, kuru kan damlası aktif idrar tetkiki (strip ile) normal bulundu. Anne, baba ve bebek kan grubu 0 RH (+) idi.

Bebeğin sarılığının uzaması nedeniyle ailenin isteğiyle dış merkezde yapılan laboratuvar tahlilinde; serbest T4:5,94 ng/dl, TSH:2,11 mu-ml bulundu. fT4'ün yüksek çıkması sabah aldığı biotin ilacına bağlandı. Sabah biotin dozunu almadan yapılan tetkiklerde fT4:1,01, TSH:1,57 bulundu. Öncesinde 10 mg/dl-13 mg/dl arasında seyreden bilirübin düzeyi 3. ayın sonunda 8 mg/dl'ye geriledi. Persentil değerleri normal seyreden bebeğin izlemleri ve bağışıklaması zamanına uygun yapıldı. Motor ve mental gelişimi normaldi.

Tartışma

Yenidoğan taramasında çoğu biyotinidaz eksikliği vakası tanımlanmıştır (1,2). Türkiye'deki sıklığı dünya ortalamasının yaklaşık 8 katıdır (9). Genel populasyonda taşıyıcılık sıklığı da 1:120'dir (10). Bu vakalar tedavi edilmezse, küçük yaşta çocuklar genellikle nöbet, hipotoni, ataksi, gelişimsel gecikme, görme problemleri, işitme kaybı ve kutanöz anormallikler gibi nörolojik anormallikler ile başvururlar (11). Sunulan vaka da çok erken dönemde tanı konulmuş olması açısından dikkat çekicidir.

Derin biyotinidaz eksikliği, <%10 normal serum biyotinidaz aktivitesidir. Kısmi biyotinidaz eksikliği ise %10-30 normal serum biyotinidaz aktivitesidir (1,2). Biotinidaz eksikliği olguları, erken tanı konulduğu takdirde biotin tedavisi ile sekelsiz bir yaşam şansına sahip olurken; tanı koymakta gecikilen olgularda kalıcı nörolojik sekeller oluşmaktadır (12). Biotinidaz eksikliği kesin tanısı konan hastalarda ömür boyu tedaviye devam edilmesi gerekir. Yeni doğan tarama testleriyle biyotinidaz enzim eksikliği tanısı ve erken tedaviye başlanması mümkün olmakta, bebekler sağlıklı büyüebilmektedir.

Kaynaklar

1. 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.

2. Strovel ET, Cowan TM, Scott AI, Wolf B. Laboratory diagnosis of biotinidase deficiency, 2017 update: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2017;19(10). Doi: 10.1038/gim.2017.84.
3. Kniffin CL. Biotinidase Deficiency. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). *Nucleic Acids Res* 2009 Jan;37(Database issue):D793-6.
4. İşcan A, Altıntaş İ, Tatlı MM, Karazeybek AH. Biotinaz eksikliği: Olgu sunumu. *Harran Tıp Fak Der* 2004;1(4):45-7.
5. Lyon G, Adams RD, Kolodny EH. Neurology of hereditary metabolic diseases of children. Second ed. New York: McGraw-Hill, 1996:76-8.
6. 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.
7. Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab* 2010;100(1):6-13.
8. Tezel B, Dilli D, Bolat H, Sahman H, Özbaş S, Acıcan D, et al. The development and organization of newborn screening programs in Turkey. *J Clin Lab Anal* 2014;28(1):63-9.
9. Baykal T, Huner G et al. Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns. *Acta Paediatr* 1998;87(10):1102-3.
10. Şenses DA, Şimşek E, Yar NE, Keskin M, Kocabay K. İnfantil spazm şeklinde başlangıç gösteren biotinidaz eksikliği. Bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49:121-4.
11. Tsao CY, Kien CL. Complete biotinidase deficiency presenting as reversible progressive ataxia and sensorineural deafness. *J Child Neurol* 2002;17:146.
12. Yükselgüngör H, Ural L, Dönmez M, Işık K. Biotinaz eksikliği. *Göztepe Tıp Dergisi* 2001;16:179-81.

İletişim:

Dr. Dilek Mete

Karabağlar 24 no.lu Denizmen Aile Sağlığı

Merkezi, İzmir, Türkiye

Tel: +90.505.2656159

E-mail: asmdenizmen@gmail.com

