

Yenidoğan Tarama Testinde Biotinidaz Eksikliği Saptanan Bir Olgu

A Case Diagnosed with Biotinidase Deficiency in Newborn Screening Test

Ayşe Nur KAVASOĞLU,^a
Hüseyin ONAY,^a
Melis KÖSE,^b
Asude DURMAZ,^a
Sema KALKAN,^b
Mahmut ÇOKER,^b
Ferda ÖZKINAY^a

^aTıbbi Genetik AD,

^bÇocuk Metabolizma Hastalıkları BD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 24.12.2013

Kabul Tarihi/Accepted: 12.03.2014

*Bu olgu sunumu, 2. Nörometabolik Dismorfoloji
Sempozyumu (08-09 Mart 2013, İstanbul)'nda
sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:

Ayşe Nur KAVASOĞLU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Genetik AD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
agulecoglu@hotmail.com

ÖZET Biotinidaz eksikliği, otozomal resesif olarak kalıtılan biotin metabolizması bozukluğudur. İnsidansı yaklaşık 1/60 000 olarak bildirilmiştir, ancak Türkiye'de daha sık görülmektedir. Biotinidaz, biotin döngüsünde görev alan bir enzimdir. Eksikliğinde başlıca sinir sistemi ve deri bulgularına yol açar. Biotinidaz eksikliği tanısının erken dönemde konması ve tedavi verilmesi hastalığa ait, sensörinöral işitme kaybı ve optik atrofi gibi geri dönüşü olmayan bulguların ortaya çıkmasını önleyebilir. *BTD* geninde mutasyonların hasta bireyde tanımlanması, aileye bu hastalıkla ilgili genetik danışma verilmesi ve diğer aile bireylerinin taranması açısından önemlidir. Bu çalışmada, henüz klinik bulgular oluşmadan yenidoğan taramaları sırasında, enzim eksikliği ve moleküler genetik analizi ile tanı konulan bir olgu sunulmaktadır. Olgunun biotinidaz aktivitesi %3 olarak saptandı. Yapılan *BTD* geni mutasyon analizi ile olguda p.Q456H, c.1324delG (p.V442SfsX59) ve p.D444H mutasyonları bulundu. Mutasyonlar, olgunun ebeveyn analizleri de yapılarak değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Biotin; biotinidaz yetersizliği; mutasyon

ABSTRACT Biotinidase deficiency is a hereditary disorder of biotin metabolism. The incidence of biotinidase deficiency is indicated as approximately 1/60 000. However, this disease is seen more frequently in Turkey. This enzyme allows the body to use and to recycle the B vitamin biotin. The main findings in biotinidase deficiency leads to nervous system and skin. Prompt diagnosis and early treatment prevents irreversible complications like hearing loss and optic atrophy. Identification of *BTD* gene mutations in individual patients is important to give genetic counseling and to browse other family members about this disease. In this study we present a non-symptomatic female patient with biotinidase deficiency who was diagnosed in the newborn screening. Biotinidase activity was determined 3% of the patient. *BTD* gene mutation analysis was performed and p.Q456H, c.1324delG (p.V442SfsX59) and p.D444H mutations were found. Mutations in the patient were assessed by parental mutation analysis.

Key Words: Biotin; biotinidase deficiency; mutation

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2014;23(1):49-52

Biotinidaz eksikliği, Wolf ve ark. tarafından tanımlanan, otozomal resesif kalıtmımlı nörokutanöz bulgulara yol açan bir metabolik hastalıktır. Bu hastalığın, yenidoğan taramalarında tanısı konabilir ve bulgularının ortaya çıkması önlenir.¹⁻³ Biotinidaz eksikliği insidansı yaklaşık 1/60 000'dir.⁴ Dünyada bu hastalığın en sık görüldüğü ülkelerden biri Türkiye'dir. Biotinidaz eksikliği yenidoğan tarama programına 2008 yılında girmiştir, ancak şu ana kadar T.C. Sağlık Bakanlığının yayımladığı bir veri

bulunmamaktadır.⁵ Biotinidaz, biotin döngüsünde görevli bir enzimdir. Biotin ise suda çözünen, glukoneogenez, yağ asidi sentezi ve dallı zincirli amino asit katabolizmasında görevli karboksilaz enzimlerinin kofaktörü olan bir vitamindir.⁶ Biotinidaz eksikliğinde, vücuda proteine bağlı şekilde alınan biotin, bağlı olduğu proteinden serbestleşmesi bozularak nöbet, hipotoni, alopesi, eritemli deri lezyonları, gelişme geriliği, konjonktivit, görme ve işitme bozuklukları gibi ketolaktik asidoz ve organik asideminin eşlik edebileceği nörolojik ve kutanöz bulgular ortaya çıkar.⁴ Biotinidaz eksikliği hastalığından *BTD* gen mutasyonları sorumludur.

Bu çalışmada, henüz klinik bulgular oluşmadan yenidoğan taramaları sırasında, erken dönemde enzim eksikliği ve moleküler genetik analizi ile tanısı konmuş bir olgu sunulmaktadır. Olguda bir allelde (cis durumunda) c.1324delG (p.V442SfsX59) ve p.D444H mutasyonları, diğer allelde p.Q456H mutasyonu saptanmış olup, anne-babada yapılan analizlerle bu mutasyonlardan p.Q456H mutasyonunu anneden gelen kromozomun, c.1324delG (p.V442SfsX59) ve p.D444H mutasyonlarını da babadan gelen kromozomun taşıdığı gösterilmiştir.

OLGU SUNUMU

17.06.2009 tarihinde doğan kız hasta, bir aylık iken ailesi tarafından EÜTF Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine getirildi. Aktif yakınması olmayan hasta yenidoğan tarama testlerinde biotinidaz eksikliği saptanması üzerine getirilmişti. Yirmi üç yaşındaki annenin ilk gebeliği sonucu miadında, vücut ağırlığı 3200 g, boyu 50 cm olarak C/S ile doğan hastanın prenatal ve postnatal döneminde özellik bulunmamaktaydı. Anne sütü ve mama ile beslenmekteydi. Anne ve babası arasında akrabalık yoktu ve soy geçmişinde de herhangi bir özellik tarif edilmemekteydi.

Nörolojik, dermatolojik ve diğer sistem muayeneleri olağan olan hastanın biotinidaz aktivite testi sonucu 0,22 nmol/dk/mL (%3) olarak değerlendirildi. Diğer laboratuvar incelemelerinde organik asit atılımı saptanmadı. Hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, rutin biyokimya tetkikleri normal değerlerde saptandı. Genel durumları iyi olan

anne ve babanın yapılan biotinidaz enzim aktivitesi sırasıyla %42 ve %41 olarak saptandı.

Bu bulgular ışığında hastaya biotinidaz eksikliği teşhisi konularak hastada moleküler analiz planlandı. EÜTF Tıbbi Genetik AD'de yapılan *BTD* gen mutasyon analizi sonucunda, hastada dördüncü ekzonda üç mutasyon saptandı: p.Q456H, c.1324delGfsX59, D444H. Bu üç mutasyonun maternal ve paternal allelik segregasyon durumlarını saptamak amacıyla anne ve babanın *BTD* gen mutasyon analizi yapıldı. Çalışma sonucunda annenin p.Q456H mutasyonunu, babanın ise c.1324delGfsX59 ve D444H mutasyonlarını taşıdığı saptandı. Bu sonuçlar ile hastada bulunan c.1324delGfsX59 ve D444H mutasyonlarının "cis" pozisyonda olduğuna karar verildi. Hastanın annesinden aldığı p.Q456H mutasyonu ile trans pozisyonda olan bu mutasyonlar hastalığın tanısını doğrulamaktaydı.

Mevcut bulgulara dayanarak hastaya 10 mg/gün biotin tedavisi başlandı. Hasta semptomsuz olarak takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Biotinidaz eksikliği, Türkiye'de yüksek akraba evliliklerinden dolayı daha sık görülmektedir (1/11,614). Biotinidaz eksikliği olan hastaların anne-baba akrabalık oranı %52 olarak bulunmuştur.⁷ Erken tanı ile tedavinin mümkün olması ve sık görülmesi nedeniyle yenidoğan tarama programı içerisinde yer almaktadır. Bu sayede bizim olgumuzda da henüz bulgular oluşmadan hastalık saptanabilmiştir.

Multipl karboksilaz eksikliği, halokarboksilaz sentetaz eksikliği (infantil/erken başlangıçlı form) ve biotinidaz eksikliği (juvenil/geç başlangıçlı form) olmak üzere ikiye ayrılır. Halokarboksilaz sentetaz, biotinün biotin bağımlı enzimlere bağlanmasını sağlar ve eksikliğinde biotinidaz eksikliği bulgularına benzer bulgular görülür, ancak daha erken başlangıçlı ve daha şiddetlidir.⁸ Biotinidaz eksikliği, nöbet, hipotoni, alopesi, eritemli deri lezyonları, gelişme geriliği, konjonktivit, görme ve işitme bozuklukları gibi, ketolaktik asidoz ve organik asideminin eşlik edebileceği nörolojik ve kutanöz

nöz bulgularla seyreden otozomal resesif kalıtmı bir hastalıktır. Ciddi biotinidaz eksikliği %10'un altında serum enzim aktivitesi ile, kısmi biotinidaz eksikliği %10-%30 oranında serum enzim aktivitesi ile karakterizedir.⁹ Hastamızda enzim aktivitesinin %3 bulunduğu göz önüne alınarak, tedavi edilmeseydi işitme kaybı ve optik atrofi gibi geri dönüşü olmayan ağır klinik bulgular geliştirebileceği düşünülebilir.¹⁰

Biotinidaz eksikliği, *BTD* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. *BTD* geni (*609019) 3q25.1 lokusunda yer alan, dört ekzonlu, 543 amino asit kodlayan bir gendir. İnsanda akciğer, karaciğer, iskelet kası, böbrek, pankreas, kalp, beyin ve plasentada ifade edilir.¹¹ Günümüze kadar *BTD* geninde biotinidaz eksikliği ile ilgili 165'ten fazla patojenik mutasyon saptanmıştır.¹² Bu mutasyonlar delesyon, insersiyon, kriptomik yapışma bölgesi oluşma mutasyonu, tek nükleotit insersiyonu ve nokta mutasyonları gibi prematür dur kodonu oluşturan ya da amino asit değişikliklerine neden olan mutasyonlardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde semptomatik bulguları olan çocuklarda %35 oranında saptanan en sık mutasyon c.98-104del7ins3 olarak bildirilmiştir. Neonatal taramada ciddi biotinidaz eksikliği olan çocukların %52'sinde üç mutasyonun sık görüldüğü bildirilmiştir. Bunlar, aralarında olgumuz ve annesinde saptanan mutasyonların da olduğu, Q456H, A171T;D444H, D252G (sırasıyla %27,9, %17,3, %6,7)'dir.¹³ Hedeflenmiş mutasyon analizinde p.Cys33Phefs*36 (p.C33Ffs*36), p.Gln456His (p.Q456H), p.Arg538Cys (p.R538C), p.Asp444His (p.D444H), p.[Ala171Thr;Asp444His] (p.a171T; D444H) mutasyonları bakılarak biotinidaz eksikliği bulunan olguların yaklaşık %60'ına tanı konulabilmektedir.¹⁴ Türkiye'de ise R157H mutasyonunun %27 oranında olduğunu gösteren

bir çalışmanın yanı sıra; R79C, c.98-104del7ins3, T532M, Q456H ve A171T;D444H mutasyonlarının da Türkiye'de görüldüğünü belirten çalışmalar mevcuttur.^{15,16} Genotip-fenotip korelasyonu, aynı aile içinde aynı mutasyon için bile zordur. Çünkü bazı ciddi biotinidaz eksikliği olan çocuklar geç çocukluk ya da adölesan döneme kadar semptom vermezken, aynı mutasyona sahip bazı çocuklar erken çocukluk döneminde bulgu verebilmektedirler. Ancak olgumuzda ve babasında saptanan D444H mutasyonunun parsiyel biotinidaz eksikliğine yol açabileceği, trans pozisyonda bir başka mutasyonla birlikte olması halinde ciddi biotinidaz eksikliğine yol açabileceği bildirilmektedir.¹³ Ayrıca Avrupa'da en sık görülen mutasyon D444H mutasyonu olarak bilinmektedir.¹⁷ *BTD* gen mutasyonlarının aynı allelde birden fazla olması sebebiyle ebeveynlerde de çalışmasının önemi dikkat çekmektedir.

Sonuç olarak, ülkemizde biotinidaz eksikliği, erken teşhis edilebilmesi açısından tespiti önemli bir hastalıktır. Asemptomatik bireyler genellikle kısmi biotinidaz eksikliğine sahip olup, stresle tetiklenen hipotoni, deri bulguları ve saç kaybı geliştirebilirler.¹⁸ Ciddi biotinidaz eksikliği olup asemptomatik ya da adölesan dönem sonrası semptomların ortaya çıktığı olgular tanımlanmış olsa da, tanı konmayıp ve tedavi edilmez ise, yaşamın ilk yılında nörolojik (miyoklonik nöbetler, hipotoni, ataksi, görme ve işitme problemleri gibi) ve dermatolojik semptomlar (alopesi, ekzema gibi) gelişebilir.¹⁹ Yenidoğan taramalarında bu hastalığın saptanması önemlidir. Moleküler olarak tanısı konmuş hastaların, diğer aile bireylerinin de bu hastalık açısından moleküler olarak taranması ve preimplantasyon genetik tanı ya da prenatal tanı olanakları ile bu hastalığı taşıyan bireylerin sağlıklı çocuk sahibi olması mümkün hale gelmiştir.

KAYNAKLAR

1. Wolf B, Grier RE, Allen RJ, Goodman SI, Kien CL. Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficiency. *Clin Chim Acta* 1983;131(3):273-81.
2. Wolf B, Heard GS, Weissbecker KA, McVoy JR, Grier RE, Leshner RT. Biotinidase deficiency: initial clinical features and rapid diagnosis. *Ann Neurol* 1985;18(5):614-7.
3. Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab* 2010;100(1):6-13.
4. Wolf B. Biotinidase: its role in biotinidase deficiency and biotin metabolism. *J Nutr Biochem* 2005;16(7):441-5.
5. Tezel B, Dilli D, Bolat H, Sahman H, Özbaş S, Acican D, et al. The development and organization of newborn screening programs in Turkey. *J Clin Lab Anal* 2014;28(1):63-9.
6. Gravel RA, Narang MA. Molecular genetics of biotin metabolism: old vitamin, new science. *J Nutr Biochem* 2005;16(7):428-31.
7. Baykal T, Hüner G, Şarbat G, Demirkol M. Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns. *Acta Paediatr* 1998;87(10):1102-3.
8. Mayende L, Swift RD, Bailey LM, Soares da Costa TP, Wallace JC, Booker GW, et al. A novel molecular mechanism to explain biotin-unresponsive holocarboxylase synthetase deficiency. *J Mol Med (Berl)* 2012;90(1):81-8.
9. Wolf B. Biotinidase deficiency: new directions and practical concerns. *Curr Treat Options Neurol* 2003;5(4):321-8.
10. Rajendiran A, Sampath S. Biotinidase deficiency--clinching the diagnosis rapidly can make all the difference! *BMJ Case Rep* 2011; 2011. doi: 10.1136/bcr.07.2011.4494.
11. Wolf B. Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". *Genet Med* 2012;14(6):565-75.
12. Procter M, Wolf B, Crockett DK, Mao R. The biotinidase gene variants registry: a paradigm public database. *G3 (Bethesda)* 2013;3(4): 727-31.
13. Hymes J, Stanley CM, Wolf B. Mutations in BTD causing biotinidase deficiency. *Hum Mutat* 2001;18(5):375-81.
14. Cowan TM, Kazerouni NN, Dharajiya N, Lorey F, Roberson M, Hodgkinson C, et al. [Increased incidence of profound biotinidase deficiency among Hispanic newborns in California]. *Mol Genet Metab* 2012;106(4):485-7.
15. Baykal T, Gokcay G, Gokdemir Y, Demir F, Seckin Y, Demirkol M, et al. Asymptomatic adults and older siblings with biotinidase deficiency ascertained by family studies of index cases. *J Inherit Metab Dis* 2005;28(6):903-12.
16. Pomponio RJ, Coskun T, Demirkol M, Tokatli A, Ozalp I, Hüner G, et al. Novel mutations cause biotinidase deficiency in Turkish children. *J Inherit Metab Dis* 2000;23(2):120-8.
17. Thodi G, Schulpis KH, Molou E, Georgiou V, Loukas YL, Dotsikas Y, et al. High incidence of partial biotinidase deficiency cases in newborns of Greek origin. *Gene* 2013;524(2):361-2.
18. Küry S, Ramaekers V, Béziau S, Wolf B. Clinical utility gene card for: biotinidase deficiency. *Eur J Hum Genet* 2012;20(5). doi: 10.1038/ejhg.2012.28.
19. Ramaekers VT, Suormala TM, Brab M, Duran R, Heimann G, Baumgartner ER. A biotinidase Km variant causing late onset bilateral optic neuropathy. *Arch Dis Child* 1992;67(1): 115-9.