

## UŞAQLARDA BIOTİNİDAZ ÇATIŞMAZLIĞI XƏSTƏLİYİNİN KLİNİK VƏ LABORATOR XÜSUSİYYƏTLƏRİ.

Rzayeva R.İ., Mürsəlova Z.Ş.

*K.Y.Fərəcova adına Elmi Tədqiqat Pediatriya İnstitutu*

**Biotinidaz çatışmazlığı biotin mübadiləsinin autosom resessiv pozğunluğudur. Yayılma dərəcəsi təxminən 1/60 000 olaraq bildirilmişdir. Biotinidaz biotin mübadiləsində iştirak edən bir fermentdir. Bu fermentin çatışmazlığı əsasən sinir sistemi və dəri əlamətlərinə səbəb olur. Biotinidaz çatışmazlığının erkən diaqnozu və müalicəsi xəstəliyin geridönməz əlamətlərinin yaranmasının qarşısını ala bilər. Xəstəliyin diaqnozu plazmada, limfositlərdə və ya fibroblastların əkilməsində enzim aktivliyinin yoxluğunun göstərilməsinə əsaslanır.**

*Açar sözlər: uşaq, biotin, metabolik asidoz, ferment.*

Biotinidaz çatışmazlığı autosom resessiv yolla keçən metabolik bir xəstəlikdir. Biotinidaz çatışmazlığı ilk dəfə 20 il əvvəl Wolf və həmkarları tərəfindən aşkar olunmuşdur. Biotinidaz sintezindən məsul gen 3p25 bölgəsində yerləşib, xəstəliyə səbəb olan 60-dan çox mutasiya mövcuddur [1]. Biotin suda həll olunan bir vitamindir. İnsan bədənindəki bütün karboksilaz enzimləri (piruvat karboksilaz, asetil CoA karboksilaz, propionil CoA karboksilaz və 3-metil krotonil CoA karboksilaz) üçün kofaktor vəzifəsini yerinə yetirir [2].

Biotinidaz endogen sərbəst biotinin əmələ gəlməsi üçün lazım olan bir fermentdir. Çatışmazlığı zaman funksiyaları yerinə yetirmələri üçün biotinə lazım olan karboksilazların fəaliyyəti pozulur. Əmələ gələn xəstəliyin ağırlığına görə (parsial və ciddi) iki tip biotinidaz çatışmazlığı mövcuddur. Parsial biotinidaz çatışmazlığında ferment aktivliyi 10-30%, ciddi biotinidaz çatışmazlığında isə ferment aktivliyi 10%-dən aşağı olur və ya heç olmur. Çatışmayan fermentin tipinə görə xəstəlik holokarboksilaz sentetaz çatışmazlığı (infantil tip) və biotinidaz çatışmazlığı (Juvenil tip) olmaqla iki yerə bölünür. Infantil tip həyatın ilk həftələrində biruzə verir, juvenil tip anadan keçən və ya qidalarla qəbul edilən biotin səbəbi ilə daha gec biruzə verir. Dieta ilə yetərsiz biotin qəbulu nəticəsində də biotinidaz çatışmazlığı ortaya çıxır [3].

Biotinidaz çatışmazlığı əsasən ilk 3-6 aylar arası dövrdə klinik simptom şəklində üzə çıxır.

Xəstələr əsasən tənəffüs çatışmazlığı simptomları ilə (taxipnoe, apnoe), əzələ zəifliyi, qıcolmalar, laktik asidoz, qusma və inkişaf geriliyi səbəbi ilə müraciət edirlər [4].

Biotinidaz çatışmazlığı xəstəliyini digər orqanik asidemilərdən ayıran ən vacib amil xəstənin klinikasında dəri əlamətlərinin daha çox olmasıdır. Bu xəstələrdə atopik və ya sebo-reyalı dermatit, alopesiya, ekfoliatik eritematoz səpkilər görülmə bilər [5].

Bəzən ayrıca eşitmənin itirilməsi, immun çatışmazlıq, görmə sinirinin atrofiyası, konyunktivit və ataksiya kimi kliniki əlamətlərdə meydana çıxır. Bunlardan başqa qidalanma çətinliyi, qusma, ishal, hepatomeqaliya, splenomeqaliya, koma, uşaq ölümü sindromu görülmə bilər. Biotinidaz çatışmazlığında erkən diaqnoz və müalicə çox önəmli olub, gecikmələr olarsa xəstəlik nevroloji pozğunluqlar və ölümlə nəticələnə bilər [6].

Xəstəliyin diaqnozu plazmada, limfositlərdə və ya fibroblastların əkilməsində enzim aktivliyinin yoxluğunun göstərilməsinə əsaslanır. Amnion hüceyrə əkilməsi və koryon villus hüceyrələrində biotinidaz enzim səviyyəsinin ölçülməsi və mutasiya araşdırılması prenatal diaqnoza imkan yaradır [7].

Xəstəliyin müalicəsində yüksək doz (10-30 mq/gün) biotin ağız yoluyla verilir. Müalicə ilə dəri və nevroloji əlamətlərdə düzəlmə görülsə də, eşitmə və görmə pozğunluqları müalicəyə çətin tabe olur. Müalicə başladıqdan sonra əmələ gələn zərərin ilərlənməsi durur, ancaq

mövcud olan zərər müalicə ilə tam düzələ bilmir [7].

Nəticə olaraq, dermatoloji və nevroloji əlamətlər göstərən südümər uşaqlarda anadangəlmə biotinidaz çatışmazlığı ola biləcəyi düşünülməlidir. Ailə anemnezində bənzər simptomlar və ya qardaş-bacı ölümü olan uşaqlar biotinidaz çatışmazlığı yəndən hökmən araşdırılmalıdır.

**Klinik müşahidə:** Elmi Tədqiqat Pediatriya İnstitutuna 6 aylıq qız uşağı yüksək hərarət, öskürək, tənqənəfəslik şikayətləri ilə gətirilib. Xəstənin anamnezindən 3-4 gündür öskürək, burun axıntısı şikayətlərinin olduğu, ardından yüksək hərarət, zəif əmmə, tənqənəfəslik şikayətlərinin əlavə olunduğu öyrənilədi. İlk dəfə 2 aylığında qıcolma şikayətləriylə xəstəxanaya daxil olub. Əvvəlcə reanimasiya şöbəsində, sonra isə pediatriya şöbəsində müalicə alıb və 1 həftə sonra nisbi yaxşılaşma ilə evə gedib. Xəstə evə yazıldıqdan sonra qıcolmalar təkrarlanmayıb.

Uşaq ananın 3-cü hamiləlik və 3-cü doğuşundan, 3900 qr kütlə ilə 39 həftəsində cərrahi yolla doğulub. Ana 28, ata 34 yaşında, sağlamdırlar. Ana ata arasında qohumluq əlaqəsi yoxdur. Ailənin 1-ci doğulan qız uşağı 6 aylıq olarkən bənzər şikayətlərlə xəstəxanaya daxil olub və ölmüşdür. İkinci uşaq 4 yaşında oğlandır, sağlamdır.

Fiziki müayinə: baş çevrəsi 40 sm (<3 pers), bədən kütləsi 5000 qr (<3 pers), boy 60 sm (<3 pers). Hərarət  $37,5^{\circ}$  C. Nəbz 140/dəq, ritmik, tənəffüs sayı 42/dəq, AT 90/58 mm c.s. Dəri müayinəsində: saçları seyrək, alopesiya, seboreya, yanaqlarında eqzema, ağız mukozası və dodaq ətrafındakı vezikulyar səpgilərə rastlandı. Tənəffüs sistemi müayinəsində: subkostal və interkostal retraksiyalar, auskultasiya zamanı hər iki ağciyərdə krepitasiya, sağ ağciyərin yuxarı payında tənəffüs zəyif eşidildi. Gastrointestinal sistemi müayinəsində: qaraciyər 6 sm, orta sərtlikdə, bağırsağ səsleri hiperaktiv, splenomeqaliya qeyd olunmadı. Nevroloji müayinədə: huşu aydın, ancaq ətrafa reaksiyası zəif, hipotoniya, dərin tendon ref-

leksləri hiperaktiv və babinski refleksi ikitərəfli müsbət dəğərləndirildi. Digər sistemlərdə müayinə zamanı patologiyaya rast gəlinmədi.

Laborator müayinələrində: Hb 7.1 g/dL, Hct %22.5, WBC 14.800, Plt 264.000, CRP 24 IU/mL, Glu 6.4 mmol/L, Kreatinin 0.5 mg/dL, ALT 45.7 mkmol/L, AST 52.8 mkmol/L, Na 134 mmol/L, K 3.1 mmol/L, Ca 1.92 mmol/L, Mg 0.69 mmol/L, Alb. 3 g/dL idi. Qanın turşu-qələvi müvazinəti; pH 7.3, PO<sub>2</sub> 33, PCO<sub>2</sub> 30, HCO<sub>3</sub> 18, BE -7, laktat 2.9 mmol/L. Sidiyin ümumi müayinəsində: sıxlıq 1020, keton +++, qlükoza –mənfi

Döş qəfəsinin rentgen müayinəsində: hər iki ağciyərdə pnevmonik kölgələr və sağ ağciyərdə yuxarı payda atelektaz izləndi.

Qarın boşluğu ultrasəs müayinəsində: qaraciyərin ölçüsündə böyümə və exogenliyində artma (metabolik xəstəliyə bağlı?) izləndi.

Ailəsində bənzər simptomları olan uşağın itirilməsi, xəstənin inkişafından geri qalması, qanında metabolik asidozunun olması səbəbiylə ilkin diaqnoz metabolik xəstəlik düşünüldü. Dəri və nevroloji əlamətləri ön planda olan xəstədə biotinidaz fermenti çatışmazlığı düşünüülərək, biotinidaz fermenti səviyyəsini ölçmək üçün qan analizi göndərildi və biotin gündə 2 dəfə 10 mg başlandı. Ayrıca eritrositar kütlə, pnevmoniya müalicəsi üçün antibiotiklər, inqalyasiya müalicəsi və günlük təlabatına uyğun elektrolitli mayesi başlandı. Ağız boşluğunda və dodaq ətrafındakı vezikulyar səpgilərə görə asiklovir tabletkası müalicəyə əlavə olundu.

Biotinin başlanmasından təxminən bir həftə sonra xəstənin ümumi vəziyyətində əhəmiyyətli bir yaxşılaşma müşahidə edildi. Uşağın nevroloji vəziyyətində dəğişikliklər oldu. Ətraf mühitə maraq göstərməyə, əşyaları izləməyə başladı, dəri səpgiləri gerilədi. Pnevmoniya müalicəsi başa çatdıqdan sonra xəstə biotin müalicəsi ilə evə buraxıldı.

Xəstənin biotinidaza enzimi səviyyəsi (kəmiyyət) 2.20 U/L (3.50-13.80) ölçüldü.

Beləliklə, dermatoloji və nevroloji simptomları olan körpələrdə anadangəlmə biotini-

daza çatışmazlığı nəzərə alınmalıdır. Ailədə oxşar simptomları olan və ya bacı-qardaş ölümü olan uşaqlar biotinidaz çatışmazlığı üçün araşdırılmalıdır. Biotinidaz çatışmazlığı hallarının erkən diaqnoz qoyulduğu təqdirdə biotin müalicəsi ilə fəsadsız yaşamaq şansı

olsa da, diaqnozun gecikdiyi hallarda qalıcı nəticələr meydana gəlir. Ümid edirik ki, biotinidaz skriningi ölkəmizdə adi hala çevriləcək və prenatal diaqnostika imkanları geniş yayılacaq.

### **ƏDƏBİYYAT:**

1. Wolf B, Heard GS, Weissbecker KA, et al. Biotinidase deficiency: initial clinical features and rapid diagnosis. *Ann Neurol*, 1985;18:614-7.
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: 10.10/gim.2017.84.
3. Hart PS, Hymes J, Wolf B. Biochemical and immunological characterization of serum biotinidase deficiency. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 126-136.
4. Lyon G, Adams RD, Kolodny EH. *Neurology of hereditary metabolic diseases of children*. Second ed. New York: McGraw-Hill, 1996:76-8.
5. Haagerup A, Anderson JB, Blichfeldt S, et al: Biotinidase deficiency: two cases of very early presentation. *Dev Med Child Neurol* 39(12):832-5, 1997
6. Suchy SF, Mc Voy JS, Wolf B: Neurologic symptoms of biotinidase deficiency: possible explanation. *Neurology* 35(10):1510-1, 1985.
7. 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

### **SUMMARY**

#### **Clinical and laboratory characteristics of Biotinidase deficiency in children**

**Rzayeva R.İ., Mürsəlova Z.Sh.**

*Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Y.Farajova*

**Key words:** child, biotin, metabolic acidosis, enzyme.

Biotinidase deficiency is an autosomal recessive disorder of biotin metabolism. The incidence was reported to be approximately 1/60,000. Biotinidase is an enzyme involved in the biotin cycle. Deficiency of this enzyme mainly causes symptoms of the nervous system and skin. Early diagnosis and treatment of biotinidase deficiency can prevent the development of irreversible symptoms of the disease. The diagnosis is based on the absence of enzyme activity in plasma, lymphocytes or fibroblasts.

РЕЗЮМЕ

**Клинические и лабораторные особенности биотинидазной недостаточности у детей**

*Рзаева Р.И., Мурсалова З.Ш.*

*Научно-Исследовательский Институт Педиатрии им. К.Я. Фараджевой*

**Ключевые слова:** ребенок, биотин, метаболический ацидоз, фермент.

Дефицит биотинидазы - аутосомно-рецессивное нарушение метаболизма биотина. Распространенность недостаточности биотинидазы оценивается как 1/60 000. Биотинидаза - это фермент, участвующий в биотиновом цикле. Дефицит этого фермента в основном вызывает симптомы со стороны нервной системы и кожи. Ранняя диагностика и лечение дефицита биотинидазы позволяют предотвратить развитие необратимых симптомов заболевания. Диагноз ставится на основании отсутствия активности фермента в плазме, лимфоцитах или фибробластах.

**Rzayeva Raminə İbrahim qızı**

К.У. Фəрəсова adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

E-mail: raminarzayeva939@gmail.com

*Redaksiyaya daxil olub:30.11.2021*

*Çapa tövsiyə olunub:02.12.2021*