

KLİNİK MÜŞAHİDƏLƏR

BIOTİNİDAZ ÇATIŞMAZLIĞI

Qasımova Y.A. , Salehova G.B.

K.Y.Fərəcova adına Elmi Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

Biotinidaz çatışmazlığı-nadir görülən, lakin inkişaf ləngiməsi olan südəmər uşaqlarda mütləq nəzərə alınmalı olan metabolik xəstəliklərdən biridir. Anadangəlmə ferment çatışmazlığı nəticəsində, bədəndə biotinin azalması və südəmər dövrədə bir sıra əlamətlərin (əzələ zəifliyi, qıcolmalar, saç tökülməsi, fiziki və əqli gerilik, immun çatışmazlığı, eşitmənin itirilməsi və s.) inkişaf etməsi ilə özünü biruzə verir. Biotinidaz çatışmazlığın axas olan xüsusiyyət odur ki, biotin təyin edildikdən sonra xəstəliyin klinik əlamətləri dərhal azalmağa başlayır. Odur ki, uşaqlarda bu əlamətlər diqqətə alınmalı və inkişaf ləngiməsi olan uşaqlarda skrining diaqnostika aparılmalıdır.

Açar sözlər: biotinidaz çatışmazlığı, mübadilə pozulmaları, biotin

Aktuallıq. İrsi mübadilə pozulmaları (irsi metabolik xəstəliklər) müasir pediatriyanın ən aktual problemlərindən biridir, buna səbəb xəstəliklərin klinik əlamətlərinin müxtəlif olması, diaqnostika və müalicəsində yaranan çətinliklər, əksər hallarda ölümlə nəticələnməsidir [1].

İrsi mübadilə pozulmaları zülal, karbohidrat və yağ turşularının sintezi və ya parçalanmasında iştirak edən fermentlərin defekti nəticəsində yaranan patoloji haldır [2]. Bu xəstəliklər əsasən autosom-recessiv yolla keçərək erkən uşaq yaşlarında özünü biruzə verir və metabolizmlə (maddələr mübadiləsi) bağlı ciddi nöqsanlar yaradır [1,2]. Maddələr mübadiləsi pozulmaları zamanı xəstəlik genetik xəta səbəbindən fermentin öz funksiyasını yerinə yetirə bilməməsi, eləcə də fermentin tamamilə və ya kifayət dərəcədə olmaması nəticəsində inkişaf edir. Qüsurlu ferment səbəbindən son məhsul yarana bilmir, ilkin maddələr və ya alternativ yollarla yaranan zərərli maddələr orqanizmdə, yəni orqan və toxumalarda toplanaraq toksik təsir göstərir. Ən çox zədələnən orqanlar beyin, qaraciyər və böyrəklər olur [3].

İrsi metabolik xəstəliklər ayrıca nəzərdən keçirildikdə nadir görünsə də, bütövlükdə götürüldükdə olduqca geniş yayılmışdır (1/1500-3000) [1,4]. Yenidəngülənlərdə irsi metabolik xəstəliklər demək olar ki, həmişə təcili yanaşmağı tələb edən hal kimi qəbul edil-

məlidir, çünki diaqnozda gecikmə xəstənin əlilliyinə və hətta ölümünə gətirib çıxara bilər [4]. Bununla yanaşı, ananın sonrakı hamiləliklərində körpədə metabolik xəstəliyin olması yüksək ehtimal olunub prenatal diaqnoz qoyulmalıdır. Yenidəngülənlərdə əmmənin zəif olması, süstlük, davamlı çəki itirmə, mədə bağırsağ pozğunluqları, tənəffüs çatışmazlığı, sarılıq, hepatomegaliya, səbəbsiz qıcolmaların olması metabolik xəstəliyin mövcudluğuna şübhə yaratmalıdır [5].

Biotin, digər adıyla vitamin B7 və ya vitamin H- suda həll olan vitaminlərdən biridir, B qrupu vitaminlərinə aiddir. Biotin orqanizmdə amin turşularının, karbohidratların, yağ turşularının metabolizmində iştirak edən fermentlərin (propionil-CoA karboksilaza, 3-metilcrotonil-CoA karboksilaza, piruvat karboksilaza, asetil-CoA karboksilaza) kofaktoruudur. Hamiləlik zamanı dölün inkişafı və qara-ciyərin sağlamlığı üçün çox vacibdir [2,4,6]. Biotinin orqanizmdə sorulmasını təmin edən ferment biotinidaz fermentidir. Biotinidaz çatışmazlığı autosom-recessiv yolla keçən bir metabolik pozğunluqdur [7]. Biotinidaz çatışmazlığında biotin biositin və biotinin peptidlərindən ayrılma bilmir və sərbəst şəkildə dövr edə bilmir, bu zaman biotin mübadiləsinin pozulması nəticəsində tənəffüs, apnoe, nevroloji simptomlar (qıcolmalar, əzələ zəifliyi, fiziki və psixiki inkişafdan geri qalma), qusma, dəri tərəfindən dəyişik-

liklər (saçların tökülməsi-ocaqlı alopesiya, dermatit, dərinin qabıqlanması, eksofoliyativ eritemtoz səpgilər), immun çatışmazlığı (tez-tez infeksiyon xəstəliklərə yoluxma), eşitmə və görmə zəifliyi kimi patoloji vəziyyətlər meydana çıxır [3,8]. Laborator müayinələrdə qanda biotin aşağı səviyyədə olması, metabolik asidoz və hiperammonemiya nəzərə çarpır. Əgər vaxtında, erkən diaqnoz və müalicə tadbiriq olunarsa, gələcəkdə şikəstliyin qarşısını almaq mümkündür. Müalicə nəticəsində dəri tərəfindən olan dəyişikliklər və nevroloji əlamətlər aradan qaldırılır, lakin eşitmə və görmə pozğunluqları müalicəyə uzun müddət dayanıqlı qalır. Müalicə ömür boyu biotin 5-10 mq/gün dozada təyini ilə aparılır[7,9].

Hamiləlik zamanı biotinidaz çatışmazlığının erkən diaqnostikası mümkündür. Beləki, ilk 3 ayda xorionik villus hüceyrələrində biotinidaz fermentinin səviyyəsi ölçülə bilər və hamiləliyin növbəti aylarında amnion mayesində 3-hidroksi izovalerin turşusunun miqdarının artması xəstəliyin diaqnozunun erkən qoyulmasına köməklik edə bilər [5,10].

Biotinidaz çatışmazlığı digər metabolik xəstəliklərlə birgə xəstələrdə çox ağır klinik gedişə malik olub, bu xəstələrdə ölüm faizinin yüksək olmasına səbəb olur[10].

Klinik müşahidə. Qohum evliliyindən, 18 yaşlı anadan olan 5 aylıq oğlan uşağı A. (t/k №7377) K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutunun anesteziologiya, reanimasiya və intensiv terapiya şöbəsinə çox ağır vəziyyətdə daxil olmuşdur. Anamnezdən məlumdur ki, uşaq hamiləlik, I doğuşdandır. Hamiləlik ağır toksikoz, anemiya fonunda keçib. Uşaq vaxtında, təbii yolla 3100 qr.kütlə ilə doğulub, boyu 50 sm., Apqar şkalası ilə 7/8 balla qiymətləndirilib. Uşaq ana südü ilə qidalandırılıb. Hal-hazırda 5 aylıqdır, kütləsi 4950 qr., qarışıq qidalanmadadır. Ananın sözlərindən məlumdur ki, uşaq həyatının 20-ci günündən xəstədir, tez-tez tənəffüs yollarının infeksiyası səbəbilə stasionarda müalicə alıb. Daxil olarkən xəstənin vəziyyəti çox ağır qiymətləndirilir -yüksək hərarət, öskürək, qusma, tonik qıcolmalar qeyd olunur, dərisində quruluq, qabıqlanma, saç dərisində tökülmüş ocaqlar, dermatit əlamətləri nəzərə çarpır,

çəki defisiti 28% təşkil edir. Huşu aydındır, lakin uşaqda əzələ zəifliyi, fiziki inkişafın geriliyi qeyd olunur; başı dairəvi formadadır, b/ə 2x3 sm., batıqdır. Döş sümüyü batıqdır, tənəffüs aktında köməkçi qrup əzələlər iştirak edir, auskultasiya zamanı hər iki ağciyər üzərində sərt tənəffüs eşidilir. Ürək tonları karlaşmışdır. Qarnı yumşaqdır, qaraciyər sağ qabırğa qövsündən +3 sm əllənir, dalaq əllənmir, fizioloji aktlar sərbəstdir.

Müayinələr: qanın ümumi müayinəsi- HGB-100q/l, RBC- $3,21 \cdot 10^{12}$, WBC- $14 \cdot 10^6$, PLT-450000, çub-2,0%, seqm-64%, eoz-3%, limf-29 %, mon-2% EÇS-12mm/saat; Qanın biokimyəvi göstəriciləri- ümumi zülal-60q/l, albumin-34q/l, kreatinin-49mmol/l; ALAT-N, ASAT-N; Şəkər-4,5 mmol/l; Ammonyak-68,6 (N=30-140), CRP-24 mg/l.

Sidikdə zülal, şəkər (-) mənfi, leyk-5-6.

Turşu-qələvi müvazinəti-Ph-7,21, PO2-76, PCO2-29, HCO3-17, Be(-) 9,2, Na-134 mmol/l, K-3,6mmol/l, Ca-0,7mmol/l, Cl-95 mmol/l, laktat-2,7mmol/l (N=0,5-1,5mmol/l).

Qanda Vit H(biotinin) səviyyəsi 90 ng/l (N >250ng/l)

Döş qəfəsinin rentgen müayinəsində bronx-ağciyər şəkli güclənmişdir, pnevmonik kolgələr izlənilir.

Neyrosonografiya- Beyin qan dövranının pozulması.

Abdominal USM-Qaraciyər 76*50 mm (N= 60*40).

Aparılan klinik-laborator müayinələrə əsasən xəstəyə aşağıdakı klinik diaqnoz qoyulmuşdur: Pnevmoniya. Tənəffüs çatışmazlığı. Biotinidaz çatışmazlığı. Hipotrofiya II dərəcə. Beyin qan dövranının pozulması.

Xəstəyə antibakterial terapiya ilə yanaşı biotin -10 mg/gün təyin olunmuşdur. Biotin qəbulundan sonra xəstədə biotinidaz çatışmazlığı nəticəsində inkişaf edən klinik əlamətlərdə müsbət dinamika qeyd olundu: qıcolmalar aradan qaldırıldı, dəridə olan qabıqlanma, quruluq azaldı.

Beləliklə, biotinidaz çatışmazlığı uşaqlarda fiziki və əqli gerilik ilə nəticələnə bilən ağır bir metabolik pozğunluqdur və yenidoğulanlarda onun erkən diaqnostikası əhəmiyyətlidir.

ƏDƏBİYYAT:

1. Kohmanae S, Zarkesh M, Tabrizi M, Hassanzadeh Rad A, Divshali S, Dalili S. Biotinidase deficiency in newborns as respiratory distress and tachypnea: A case report. Iran J Child Neurol.2015;9 (2):58-60.
2. Canda E, Yazici H, Er E, Kose M, Basol G, Onay H, et al. Single center experience of biotinidase deficiency: 259 patients and six novel mutations. J PediatrEndocrinol Metab.2018; 31(8):917-26.
3. Borsatto T, Sperb-Ludwig F, Lima SE, S Carvalho MR, S Fonseca PA, S Camelo J Jr, et al. Biotinidase deficiency: Genotype-biochemical phenotype association in Brazilian patients. PLoS One.2017; 12 (5):e0177503.
4. De Castro M, Zand DJ, Lichter-Konecki U, Kirmse B. Severe neonatal holocarboxylasesynthetase deficiency in west african siblings. JIMD Rep. 2015; 20:1-4.
5. 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):1-10.
6. Demirtürk Z, Şentürk E, Köse A, Özcan P, Telci L. A case of biotinidase deficiency in an adult with respiratory failure in the intensive care unit. Balkan Med J. 2016; 33(5):563-5.
7. Porta F, Pagliardini V, Celestino I, Pavanello E, Pagliardini S, Guardamagna O, et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency: A 30-year single center experience. Mol Genet Metab Rep.2017; 3:80-2.
8. Kiykim E, Kiykim A, Cansever MS, Zeybek CA. Biotinidase deficiency mimicking primary immune deficiencies. BMJ Case Rep.2015; 2:90-3.
9. Shoaib M, Faraz A, Ahmed SA, Jamil M, Aijaz Z. Diognostic dilemma of biotinidase deficiency: Case of a child from Pakistan. J Ayub Med Coll Abbottabad.2016; 28(4):821-3.
10. Wolf B. Biotinidase deficiency masquerading as multiple sclerosis? Mul Scler.2018; 24(2):237-8.

РЕЗЮМЕ

Биотинидазная недостаточность

Гасымова Е.А., Салехова Г.Б.
НИИ Педиатрии им. К. Фараджевой

Ключевые слова: биотинидазная недостаточность, нарушения обмена веществ, биотин.

Биотинидазная недостаточность - одна из редких наследственных нарушений обмена веществ, однако является частой причиной задержки развития детей грудного возраста. Заболевание возникает вследствие врожденного дефицита фермента, участвующего в обмене биотина и характеризуется развитием ряда клинических симптомов, таких как гипотония, вялость, судороги, физическая и умственная отсталость, алопеция, экземаподобные высыпания, сухость и шелушение кожи. Характерной особенностью этого заболевания является то, что сразу после назначения биотина клинические симптомы начинают уменьшаться. Таким образом, следует проводить скрининг детей грудного возраста с задержкой развития на наличие у них биотинидазной недостаточности.

SUMMARY

Failure of the biotinidase enzyme

Gasimova Y.A., Salekhova G.B.

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

Keywords: biotinidase deficiency, metabolic disorders, biotin.

Biotinidase deficiency is one of the metabolic disorders caused by congenital enzyme deficiency, a reduction in the body's biotype and the development of a number of symptoms in the lactation period (hypotonia, weakness, myoclonic irritation, alopecia, physical and mental retardation, eczema-shaped streaks) as it evolves. The characteristic feature of biotinidase deficiency is that clinical symptoms begin to diminish as soon as the biotin enters the body. Therefore, these symptoms should be considered in children and screening should be performed on children with developmental delays.

Qasimova Y.A.

K.Y.Fərəcova adına Elmi Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

E-mail: doctor.qasimova@bk.ru

Redaksiyaya daxil olub: 15.06.2020

Çapa tövsiyə olunub: 22.09.2020

Rəyçi: t.e.d., dos.Hacıyeva A.S.

Çapa imzalanmışdır 25.10.2020
Format 60x90 1/8. Ofset çap üsulu
Fiziki çap vərəqi 10,5. Sifariş 72
Tiraj 200 ədəd

“Poliart” mətbəəsində çap edilmişdir.