

## CASE REPORT

# معرفی یک مورد کمبود بیوتینیداز با تظاهرات پوستی مشابه آکرودرماتیت انتروپاتیکا

دکتر راضیه فلاح\*

### چکیده

بیوتین که یک ویتامین محلول در آب می باشد به عنوان کوفاکتور برای فعال کردن آپوآنزیم کربوکسیلازها ( فرم غیرفعال ) به کار می رود. آنزیم بیوتینیداز برای آزاد کردن بیوتین از آپو آنزیم ها و بازیافت آن لازم است. کمبود بیوتینیداز یک بیماری اتوزوم مغلوب می باشد که با علایمی نظیر درماتیت، آلوپسی، آتاکسی، تشنج، تأخیر تکاملی و اختلال بینایی و شنوایی و اختلال ایمنی بروز می کند. با تشخیص زودرس و درمان آن می توان از علایم کلینیکی و نقص های عصبی جلوگیری کرد. در این مقاله به معرفی یک مورد کمبود بیوتینیداز می پردازیم که با تشنج، تأخیر تکاملی، ضایعات پوستی، مشابه آکرودرماتیت انتروپاتیکا و اسیدوز متابولیک خفیف جبران شده مراجعه کرده است.

**واژه های کلیدی:** بیوتین، کمبود بیوتینیداز، آکرودرماتیت انتروپاتیکا، تشنج مقاوم

### مقدمه

روده و احتمالاً بیوتینیداز تولید می شود. آنزیم بیوتینیداز در سرم و اغلب بافتهای بدن وجود دارد و برای آزاد کردن بیوتین از آپوآنزیم ها ( فرم غیرفعال کربوکسیلاز ) و بازیافت آن لازم است .

کمبود بیوتینیداز یک بیماری اتوزوم مغلوب است که ژن آن روی کروموزوم ۳ قرار گرفته و پروالانس آن ۱/۶۰۰۰۰ می باشد و می توان با غربالگری نوزادی به وجود آن پی برد و با بیوتین ساپلمنت درمان کرد<sup>(۱)</sup>.

علایم شایع شامل: تشنج، کری حسی عصبی، بشورات پوستی، ریزش مو، آتاکسی و تظاهرات چشمی از جمله کاهش دید

بیوتین یک ویتامین محلول در آب بوده که به آن ویتامین H نیز می گویند و با یک پیوند کووالان به چهار آنزیم کربوکسیلاز متصل می شود. این اتصال توسط آنزیم هالوکربوکسیلاز سنتتاز صورت می گیرد. بیوتین موجود در غذای روزانه به صورت باند شده به پروتئین است و بیوتین آزاد در روده تحت اثر آنزیم های هضم کننده، باکتری های

\*نویسنده مسئول: استادیار گروه بیماریهای کودکان - فوق تخصص مغزو اعصاب

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

نمابر: ۰۳۵۱ ۸۲۲۴۱۰۰

تلفن: ۰۳۵۱ ۸۲۲۴۰۰۰-۹

Email: FALLAH@ssu.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۸۴/۳/۲۶

تاریخ دریافت: ۸۴/۷/۲۱

زایمان واژینال با وزن موقع تولد ۲۷۰۰ گرم بدون آسفیکسی متولد شده است و یک بار در ۶ ماهگی نیز به دنبال سرماخوردگی دچار ریزش موی سر شده است که موها بعد از مدتی دوباره رشد نموده است. از نظر تکاملی در حال حاضر بدون کمک می نشیند. با کمک می ایستد و قادر به راه رفتن نیست و در حد ۲-۳ کلمه بیان می کند. در سابقه فامیلی نکته مثبت از نظر موارد مشابه وجود نداشت.

در معاینه وزن وی ۱۰ کیلوگرم و دور سر ۴۴ سانتیمتر است. آلپسی، کونژکتیویتیت دو طرفه، فوتوفوبی، ضایعات اریتماتوی اطراف دهان، حاشیه پلک، ناحیه تناسلی و اطراف مقعد دارد. در فوندوسکوپي اپتیک آتروفی دو طرفه شدید مشهود است. ارگانومگالی ندارد. DTR در حد ۲+ تا ۳+ دارد. در آزمایشات CBC، LFT، FBS، ESR و سطح لاکتات و آمونیاک سرم و سطح روی سرم نرمال می باشد. در آنالیز گازهای خون:  $HCO_3=16$  و  $BE=-5$ ،  $PCO_2=29.6$ ،  $PH=7.3$  دارد.

در سی تی اسکن انجام شده آتروفی مغز، گزارش شد (با توجه به مشکلات مالی بیمار و این که نتیجه MRI کمک چندان بیشتری در تشخیص بیماری نمی کرد از انجام آن چشم پوشی شد). EEG وی غیرطبیعی بود که امواج شارپ اپی لپتیک پاروکسیسمال به صورت منتشر دیده می شد. با شک بالینی قوی به کمبود بیوتینیداز صلاح را در آن دیدیم که سطح آنزیم بیوتینیداز اندازه گیری شود که میزان آن زیر ۱۰ درصد گزارش گردید. برای وی درمان با بیوتین آغاز شد و در نهایت بیمار باحال عمومی خوب و کنترل کامل تشنج مرخص شد و نوار مغزی وی نیز بعد از درمان طبیعی شد.

### بحث و نتیجه گیری

بیوتین به عنوان کوفاکتور برای مهار چهار آنزیم کربوکسیلاز شامل: پیروات کربوکسیلاز، استیل کو A کربوکسیلاز، پروپونیل کو A کربوکسیلاز و سه متیل کروتونیل کو A کربوکسیلاز ایفای نقش می کند. بیوتین توسط آنزیم هالو کربوکسیلاز سنتتاز یک پیوند کووالانی با فرم غیرفعال این آنزیم ها (آپو آنزیم کربوکسیلازها) برقرار

است و به خصوص در فردی که ترکیبی از علایم عصبی و پوستی دارد باید به فکر این بیماری بود.

علایم بیماری ممکن است در هفته اول نوزادی ظاهر شود و یا حتی تا ده سالگی به تأخیر بیفتد اما متوسط سن شروع بیماری ۳ ماهگی است<sup>(۲)</sup>. این علایم شامل درماتیت آتوپیک یا سپوره ایک، آلپسی، آتاکسی، تشنج های میوکلونیک، هیپوتونی، تأخیر تکاملی، کری حسی عصبی، آتروفی اپتیک و اختلالات ایمنی است.

امروزه در بسیاری از کشورهای توسعه یافته بررسی فعالیت آنزیم بیوتینیداز جزو برنامه غربالگری نوزادی می باشد<sup>(۳)</sup>.

شناسایی زودرس بیماری با غربالگری نوزادی و تجویز روزانه بیوتین از علایم کلینیکی و اختلال نورولوژیک جلوگیری می کند<sup>(۴)</sup>.

### معرفی بیمار

دختری دوسال و ۷ ماهه که به علت عدم کنترل تشنج و ضایعات پوستی اطراف دهان، ناحیه پرینه و اطراف پلک مراجعه کرده است. تشنج وی از ۷ ماهگی به دنبال یک عفونت و پیروسی شروع شده که به صورت بالا رفتن چشمها و سیانوز لبها و میوکلونیک روزی ۴-۵ بار بوده است. برای وی فنوبارب تجویز ولی به علت عدم کنترل تشنج در ۹ ماهگی در بیمارستان بستری می شود. در مدت بستری تشنج وی به صورت نسبی کنترل شده است اما به علت تاکی پنه، واسیدوز متابولیک و حال عمومی بد به بخش مراقبت های ویژه منتقل می شود. در نهایت بیمار با بهبودی نسبی وضعیت عمومی و با تشخیص احتمالی اسیدمی ارگانیک با دستور فنوبارب، ویتامین B<sub>6</sub> و اسیدفولیک ترخیص می شود. اما مادر کلیه داروهای وی را بعد از ۶ ماه مصرف قطع می کند و تشنج همچنان گاه و بیگاه رخ می دهد. یک ماه قبل از بستری اخیر و به دنبال یک هفته پس از سرماخوردگی، دچار ضایعات اریتماتو اگزوماتوز اطراف دهان و سپس گردن و ناحیه مقعدی تناسلی و اطراف پلک می شود. دو هفته بعد از آن دچار ریزش مو می گردد. در ضمن مادر از کاهش دید و فوتوفوبی وی و نیز قرمزی چشمها شکایت دارد. وی فرزند دوم از والدین منسوب نزدیک بوده و به صورت

هالوکربوکسیلاز سنتتاز که راش آن تمام بدن را فرا می گیرد اما در کمبود بیوتینیداز نیز قرمزی و داسکومیشن شدید ژنرالیزه پوست رخ می دهد<sup>(۸)</sup>. گاه بثورات سبوره ایک و یا کاندیدایاز موکو کوتانوس وجود دارد.

علایم پوستی ممکن است با Periorificial Cracking همراه باشد. استوماتیت پری اورال، گلوستیت و درماتیت نواحی پرینه وجود دارد که گاه منجر به این می شود که به اشتباه تشخیص آکرودرماتیت انتروپاتیکا داده شود. این بثورات پوستی شامل: ضایعات وزیکولوبولوز، اگزما توز، خشکی پوست و پوسته ریزی و یا شبیه پسوریازیس است که با انتشار قرینه در اطراف دهان، انتهای اندام ها، نواحی پرینه، گونه، زانو و آرنج دیده می شود. تغییرات هیستوپاتولوژیک پوست غیراختصاصی هستند که شامل پاراکراتوزیس، آکانتوزیس، اسفنجی شدن و رنگ پریدگی اپی درم فوقانی است. از آنجا که تشخیص بیماری براساس تظاهرات بالینی می باشد لذا بیوپسی پوست و بررسی پاتولوژی آن که چندان کمک کننده نیست، توصیه نمی شود. لازم به ذکر است که به جز کمبود روی در موارد زیر نیز ممکن است تظاهرات پوستی مشابه آکرودرماتیت دیده شود که شامل: بیماری شربت افرا، اسیداوری ارگانیک، متیل مالونیک اسیدمی، کمبود بیوتینیداز، کمبود اسیدهای چرب ضروری، سوء تغذیه پروتئین شدید (کواشورکور) و سیستمیک فیبروزیس می باشد<sup>(۹)</sup>.

درگیری چشم در ۵۱٪ بیماران دیده می شود که شایع ترین یافته بلفاروکونژکتیویت و یا کراتوکونژکتیویت و آتروفی اپتیک است زخم شدن قرینه نیز ممکن است رخ دهد<sup>(۱۰)</sup>.

کاهش دید و آتروفی اپتیک در بیمارانی که تشخیص و درمان آنها به تأخیر افتاده است شایع تر بوده و حتی گاه درمان با بیوتین نمی تواند از آتروفی اپتیک و دیسپلازی پیشرونده رتین جلوگیری کند<sup>(۱۱)</sup>.

آلوپسی ممکن است پیشرونده و به صورت آلوپسی توتالیس باشد اما معمولاً همه موهای بدن را در بر نمی گیرد و گاه به صورت کم پشت بودن موی سر، ابرو و یا مژه ظاهر می کند. در مواردی استرس حاد منجر به آلوپسی شده که بعد از رفع آن

می کند و آنها را به فرم فعال تبدیل می کند.

برای جدا کردن بیوتین از این آنزیم ها و بازیافت آن آنزیم بیوتینیداز لازم است. کمبود مالتی پل کربوکسیلاز یک بیماری متابولیک ارثی وابسته به بیوتین است که ناشی از نقص در فعالیت هالوکربوکسیلاز سنتتاز و یا کمبود بیوتینیداز می باشد<sup>(۵)</sup>. قبلاً کمبود بیوتینیداز را به عنوان نوع دیررس و یا فرم انتهایی شیرخواری و یا ژوینایل کمبود مالتی پل کربوکسیلاز می خواندند<sup>(۶)</sup> اما امروزه این نامگذاری پذیرفته نیست زیرا علایم بیماری ممکن است حتی در هفته اول تولد ظاهر شود. طبقه بندی بیماران براساس فتوتیپ و نیز میزان باقیمانده فعالیت آنزیم به شکل زیر صورت می گیرد:

۱- کمبود بیش از اندازه آنزیم یا نوع شدید بیماری (Profound): فعالیت آنزیم زیر ده درصد نرمال می باشد. معمولاً وقتی فعالیت آنزیم کمتر از یک درصد باشد علایم در هفته های اول تولد ظاهر می شود.

۲- کمبود نسبی آنزیم (Partial): فعالیت آنزیم بیش از ده درصد فعالیت نرمال می باشد و بیمار ممکن است بدون علامت بوده و یا در زمان استرس حاد ناشی از عفونت و یا ناکافی بودن بیوتین رژیم غذایی علامت دار گردد<sup>(۷)</sup>.

کمبود اکتسابی بیوتینیداز در موارد زیر ممکن است رخ دهد:

۱- بیمارانی که تغذیه کامل ویریدی آنها بدون اضافه کردن بیوتین صورت می گیرد.

۲- افراد مصرف کننده طولانی مدت داروهای ضد تشنج (فنی توئین، پیریمیدون و کاربامازپین)

۳- کودکان با اسهال مزمن یا سندرم روده کوتاه

۴- مصرف بیش از حد تخم مرغ خام و به دنبال آن باند شدن پروتئین Avidin سفیده تخم مرغ به بیوتین و غیرقابل جذب ساختن آن<sup>(۱)</sup>.

علایم کمبود بیوتینیداز: در موارد کمبود شدید علایم در دوره نوزادی شروع می شود که شامل اسیدوز لاکتیک، آلوپسی، راش اریتماتو ژنرالیزه و تشنج است. تظاهرات پوستی و نورولوژیک از علایم اصلی بیماری می باشند. تظاهرات پوستی معمولاً به صورت نقطه ای (Patchy) است بر خلاف کمبود

می دهد و در یک بیمار از بین رفتن حاد بینایی در طی یک عفونت اینترکورات اولین علامت بوده است<sup>(۱۹)</sup>.

از آنجا که سایر علائم بیماری ممکن است در ابتدا وجود نداشته باشد و یا بعداً ایجاد گردد و در تشخیص افتراقی هر کودکی با پاراپارزی اسپاستیک حاد یا تحت حاد باید کمبود بیوتین مد نظر باشد<sup>(۲۰)</sup>.

اختلال ایمنی نیز در بیماران گزارش شده است که شامل اختلال در فعالیت B سل و نیز T سل بوده است. در بیماری که همزمان علائم نورولوژیک و نقص ایمنی دارد باید به فکر کمبود بیوتین بود<sup>(۲۱)</sup>. در موارد گزارش شده اولیه، تشخیص بیماری براساس اسیدوز، کتوزیس و اسیداوری ارگانیک بوده است. اما گاه ممکن است یک اسیدوز مزمن جبران شده با بیکربنات 15 meq/lit وجود داشته باشد. همچنین اسیدوز دوره ای در موقع عفونت حاد نیز گزارش شده است<sup>(۱۳)</sup>.

EEG اغلب در کمبود بیوتینیداز نرمال است اما در بچه های با تشنج ممکن EEG غیرطبیعی وجود داشته باشد که معمولاً با درمان بیوتین نوار مغز طبیعی می شود<sup>(۲۲)</sup>.

نتایج مطالعات Neuroimaging بسیار متغیر است و کلسیفیکاسیون بازال گانگلیون<sup>(۲۳)</sup> پری و نتریکولر لکومالاسی، تأخیر در میلینزاسیون و آتروفی دیفیوز نیز گزارش شده است<sup>(۲۱)</sup>.

**درمان:** در اکثر بیماران تجویز ۱۰-۵ میلی گرم بیوتین آزاد روزانه منجر به پاسخ دراماتیک کلینیکی و بیوشیمیایی می شود. درمان در بیماران با کمبود نسبی نیز توصیه شده است.

اگر چه گاه با درمان دیررس، کاهش شنوایی و اپتیک آتروفی برطرف نمی شود<sup>(۱۴،۱۵)</sup>. لذا اهمیت تشخیص سریع و زود هنگام بیماری و ارزش تست های غربالگری نوزادی برای شناسایی کمبود بیوتینیداز بیش از پیش آشکار می شود.

به رشد دوباره مو آغاز می شود. تظاهرات نورولوژیک از علائم عمده کمبود بیوتینیداز هستند. تشنج در بیش از ۵۰ درصد بیماران دیده می شود و گاه ممکن است تنها علامت بالینی بیماری باشد لذا در هر بیمار با تشنج غیرقابل توضیح بررسی میزان فعالیت بیوتینیداز منطقی به نظر می رسد<sup>(۱۲)</sup>. تشنج ممکن است ژنرالیزه یا میوکلونیک باشد و در مواردی اسپاسم شیرخواری از اولین علائم بیماری است<sup>(۱۳)</sup> در بعضی مواقع تشنج اینترمیتانت رخ می دهد و یا حتی ممکن است فقط با تب بروز کند. تشنج در ۴۰٪ موارد با داروهای ضد صرع کنترل نمی شوند اما در ۷۵٪ بیماران بعد از درمان با بیوتین برطرف می شوند<sup>(۱۲)</sup>.

تأخیر تکاملی در مواردی از بیماران دیده می شود<sup>(۱۴)</sup>. هیپوتونی در ۱/۲ آنها وجود دارد و گاه حتی ممکن است هیپوتونی شدید حاد رخ دهد<sup>(۱۵)</sup>.

آتاکسی از تظاهرات اصلی بوده و ممکن است آنقدر شدید باشد که مانع از راه رفتن شود و یا گاه به صورت اینترمیتانت ظاهر شود و ممکن است با ترمور همراه باشد. مواردی از آتاکسی حمله ای پیشرونده بدون راش پوستی و یا ارگانیک اسیدوری رخ می دهد که با درمان با بیوتین کاملاً برطرف می شود<sup>(۱۶)</sup> مواردی از کمبود بیوتینیداز همراه آتیسیم گزارش شده است<sup>(۱۷)</sup>. کری حسی عصبی در ۷۵٪ از بیماران علامت دار کمبود شدید

بیوتینیداز رخ می دهد که از نظر شدت متغیر است و معمولاً با درمان با بیوتین برگشت پذیر نیست. لذا بسیار مهم است که بیماری در نوزادی با غربالگری تشخیص داده شود و در نتیجه بتوان از کاهش شنوایی پیشگیری کرد<sup>(۱۸)</sup>.

یک فرم غیرمعمول کمبود بیوتینیداز با شروع دیررس و به صورت پاراپارزی اسپاستیک در سنین ۱۵-۱۳ سالگی رخ

Saunders, 2004, 17 th ed: vol I , 412 .

2. Siweetman, L. *Two forms of biotin- responsive Multiple carboxylase deficiency*. J. In her. Metab. Dis. 1981 ;4: 53.

## References

1. Rezvani Iraj and Rosenblatt David S. *Valine, leucine, Isoleucine and related organic acidemia*, Richard E. Behrman, Robert M kliegman, Hal B. Genson. Nelson textbook of pediatrics,

3. E.Behrman Richard, kligman Robert M. *Inborn error of metabolism biotinidase deficiency*. Nelson essentials of pediatrics.W.B Saunders. 2002 4th ed: 169-171.
4. Mosligen D, Muhla, Suormala T, Baumgratner R, Stockler, Ipsivoglu S. *Molecular characterisation and neuropsychological outcome of 21 patients with profound biotinidase deficiency detected by newborn screening and family studies*. Eur J Pediatr: 2003 Dec; 162 Suppl 1: S 46-9 .
5. Hou JW. *Biotin responsive multiple carboxylase deficiency pesenting as diabetic ketoacidosis*. Chang Gung Med j.2004 feb; 27(2): 129-33.
6. Wolf, B, Grier, R.E., parker,W.D, Goodman SI, Allen RJ. *Deficient biotinidase activity in late onset multiple carboxylase deficiency*. New Engl. J. Med 1983; 308 :6.
7. Moslinger D, Stockler S, Scheibenreiter S, Tiefenthaler M, Muhl A, Seidl R, 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 May:16(5):277-82.
8. Dabbagh O, Brismar y., Gascon G.G, and Ozand P.T. *The clinical spectrum of biotin – treatable encephalopathies in saudi Arabia*. Brain and Development 1994; 16: 72.
9. Richard E. Behrman, Robert M. kliegman, Hal B. Jenson MD. *Nutritional dermatoses*. Nelson text book of pediatrics. 2004;17th ed: 2248-49.
10. Salbert BA,Astruc J ,Wolf B. *Ophthalmologic finding in biotinidase deficienay*. Ophthalmologica . 1993;206 (4) : 177-81 .
11. Taitz L.S. Green A, strachan I, Bartlett K, Bennet M. *Biotinidase deficienay and eye and ear*. 1983;1:918.
12. Schubiger G, Calfish U, Baumgartner R. *Clinical course and biomedical finding j. Inher. Motab . Dis , 1984 ; 7: 129*.
13. Kalayci O, Coskun T, Tokatti A, Demir E, Erdem G, Gungor C., uksele A. et al. *Infantile spasms as the initial symptoms of biotinidase Deficiency*. Neurol 1993; 43:1351.
14. Thoene y, Backer H, Yoshino M, Sweet Man L. *Biotin-responsive carboxylase deficiency associated with subnormal plasma and urinary biotin*. New Engl. J.Med . 1981 ; 304 :817.
15. Charles B.M, Hosking G. Green A, Pollitt R, Bartlett K, Taitzls. *Biotin responsive alopecia and developmental regression*. Lancet. 1979; 2:118.
16. Tsao CY, Kien CL. *Complete biotinidase deficiency presenting as reversible progressive ataxia and deafness*. J Child Neurology 2002 feb ; 17(2): 146.
17. Zaffanello M, zamboni Q, Fontana E, Zoccante L, Tato L. *A case of partial biotinidase deficiency associated with autism*. Neuropsych Dev cogn sect Child Neuropsychol. 2003. Sep;9 (3): 184-8.
18. Wolf B, Spencer R, Gleason T. *Hearing loss is a commen feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency*. J pediatr . 2002. Feb ; 14.(2) : 242-6 .
19. Ramaekes V.T, Suormola T.M, Brab M, Duran R, Heimann G, Baum Gartner ER. *A biotinidase km variant causing late onset bilateral optic neuropathy*. Arch Dis. Child. 1992;67: 115.
20. Kalkanogla Hs, Dursum A, Tokatli A , Coskun T, Karasmimav D, Topaloglu H. *A boy with Spastic paraparesis and dyspnea*. J Child Neurol 2004 May;19(5): 397-80.
21. Ginat- Israeli T, Hurritz H, Klar A, Branski O, Amir N. *Deteriorating neurological and neruroradiological course in treated biotinidase deficiency*. Neuropediatrics .1993 Apr; 24(2):103-6 .22. Salbert, B.A, Pellock.J.M and wolf, B. *Characterization of Seizures associated with biotinidase Deficiency*. Neurol. 1993 ; 43: 1351.
23. Schulz, P.E., Seiner, S.P.,Belmont ,J.W and Fishman, M.A. *Basal ganglia Calcification in a case of biotinidase deficiency*. Neurol. 1988; 38: 1326.