

کمبود آنزیم بیوتینیداز و گزارش

۳ مورد تشخیص داده شده آن

در بیمارستان مفید

۶۷

توانبخشی

بیماری کمبود آنزیم بیوتینیداز از بیماری‌های متابولیک نادر مادرزادی است که اگر در مراحل اولیه زندگی تشخیص داده شود پراحتی قابل درمان بوده و از عقب ماندگی ذهنی و جسمی دائم در بیمار پیشگیری خواهد کرد.

بیماری به صورت اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد و شیرخوار دارای علائمی چون اسیدوز لاکتیک، آلپوسی، آتاکسی، پاراپلژی اسپاستیک، تشنج و تأخیر تکاملی است. هم‌چنین در پوست بیماران تحریکات پوستی اریتماتوز قابل مشاهده بوده و اختلال شنوایی و بینایی نیز از دیگر علائم بیماری است. بیمارانی که معرفی می‌شوند دچار نقص آنزیم بیوتینیداز بودند که در بیمارستان مفید به تشخیص این بیماری رسیده‌اند. بیمار اول شیرخوار ۳ ماهه و مذکر و بیمار دوم شیرخوار ۵ ماهه و مذکر که هر دو با تشنج‌های مکرر و تأخیر تکاملی مراجعه نمودند. در معاینه متوجه آلپوسی و اسپاستیسی اندام‌ها شدیم و در بررسی‌های به عمل آمده افزایش لاکتات، آمونیاک و اسیدوز متابولیک مشاهده گردید. در هر دو مورد سطح سرمی آنزیم بیوتینیداز کاهش قابل ملاحظه‌ای نشان داد که کلیه علائم بیماران با بیوتین برطرف گردید.

مورد سوم شیرخوار ۸ ماهه و مؤنث بود که با تأخیر تکاملی و لکه‌های اریتماتوز بدوردهان و معقد مراجعه نمود که در این مورد نیز پس از تشخیص، با درمان بیوتین کلیه علائم بیمار بهبود یافت.

دکتر پروانه کریم زاده
استادیار دانشگاه علوم بهزیستی

و توانبخشی

واژگان کلیدی: کمبود آنزیم بیوتینیداز / بیماری متابولیک مادرزادی / گزارش ۳ مورد

کتواسیدوز^(۱۴)، افزایش آمونیاک خون به دلیل وجود ارگانیک اسیدوری بوده و تشخیص نهایی براساس کاهش سطح ادراری، پلاسما بیوتین و کاهش میزان آنزیم بیوتینیداز در سرم خواهد بود. درمان این بیماری بسیار ساده است و براساس بیوتین خوراکی به میزان ۵ تا ۲۰ میلی گرم روزانه انجام می شود. خوشبختانه در ابتدای شیرخوارگی، اغلب علائم بیماری پس از درمان از بین رفته و از عقب ماندگی ذهنی پیشگیری به عمل می آید. بیمار به مرور توانایی های خود را به دست می آورد و از یک معلولیت حتمی ذهنی و جسمی جلوگیری خواهد شد.

گزارش بیماران تشخيص داده شده

در اینجا ۳ بیمار تشخيص داده شده از موارد کمبود آنزیم بیوتینیداز در بیمارستان مفید معرفی می گردند:

۱- مورد اول شیرخوار ۳ ماهه (پسر) که با شکایت تأخیر تکاملی و تشنج مراجعه نمود. بیمار دچار تأخیر تکاملی حرکتی و ذهنی بوده و از یک ماهگی دچار تشنج شده بود، خانواده چندین نوبت تشنج روزانه را ذکر نمودند. در معاینه آلوپسی و اسپاستی در اندامها همراه هایپر رفلکسی مشاهده می شد. در بررسی های به عمل آمده نیز افزایش سطح سرمی آمونیاک، لاکتات و اسیدوز لاکتیک مشاهده شد. از بیمار آزمایش سطح سرمی بیوتینیداز به عمل آمد که نتیجه گویای نقص در این آنزیم بود. علاوه بر داروی ضد تشنج جهت بیمار مصرف ۱۵ میلی گرم بیوتین در روز شروع شد. پس از ۲ تا ۳ هفته تشنج کاملاً کنترل شد. در مراجعات بعدی بیمار از لحاظ تأخیر تکاملی حرکتی و ذهنی پیشرفت و بهبودی قابل ملاحظه ای را نشان داد.

۲- شیرخوار دوم ۵ ماهه (پسر) با شکایت تشنج و تأخیر تکاملی مراجعه نمود. والدین شروع تشنج را از هفته سوم تولد ذکر کردند و بارها به منظور کنترل تشنج بستری شده بود ولی همچنان روزانه چندین نوبت تشنج اتفاق می افتاد. در معاینه تأخیر تکاملی حرکتی و ذهنی مشاهده شد. بیمار آلوپسی داشته و اسپاستی در اندامها همراه افزایش رفلکس های عمقی مشاهده گردید. در بررسی های به عمل آمده افزایش لاکتات، آمونیاک و اسیدوز لاکتیک مشاهده شد. از بیمار آزمایش سطح سرمی بیوتینیداز به عمل آمد که، کاهش قابل

بیماری کمبود آنزیم بیوتینیداز^(۱) از بیماری های متابولیک مادرزادی است، این بیماری بخصوص در آسیا از موارد بسیار نادر محسوب می شود.

اهمیت توجه به بیماری های متابولیک مادرزادی در آن است که اگر در مراحل اول زندگی و ماههای اول تولد تشخيص داده شدند، خیلی از آنها (از جمله بیماری کمبود آنزیم بیوتینیداز) براحتی قابل درمان بوده و از تأخیر تکامل جسمی و ذهنی دائمی در کودک پیشگیری خواهد شد.

در بدن ۴ آنزیم وابسته به بیوتین وجود دارد و تمامی آنها از دسته کربوکسیلازاها می باشند این آنزیمها شامل: پروپیل COA کربوکسیلاز - ۳ - متیل کرونتونیل COA کربوکسیلاز - پیروات کربوکسیلاز و استیل COA کربوکسیلاز می باشند.

باندشدن بیوتین به این آنزیمها توسط آنزیم دیگری به نام هولوکربوکسیلاز سنتاز^(۲) است که کاتالیز می شود. به نظر می رسد تعداد زیادی از شیرخواران مبتلا به بیماریهای متابولیک از نوع ارگانیک اسیدوریا^(۳) دچار کمبود عملکرد آنزیمهای کربوکسیلاز وابسته به بیوتین باشند. علائم بالینی در بیماران مبتلا به کمبود آنزیم مالتیل کربوکسیلاز^(۴) نسبتاً اختصاصی است، که ۲ فرم از آن شرح داده می شود:

۱- فرم نوزادی ۲- فرم شیرخواری

در فرم شیرخواری که شروع علائم بین ۳-۲ ماهگی می باشد، فرم دیررس از کمبود آنزیم مالتیل کربوکسیلاز بوده که تحت عنوان نقص آنزیم بیوتینیداز نامیده می شود. آنزیم بیوتینیداز، باند بین دو ماده ی بیوتین و لیزین را که در مواد غذایی وجود دارد هیدرولیز کرده و بدین وسیله بیوتین در بدن آزاد شده و می تواند دوباره مصرف شود. در این اختلال که به صورت اتوزومال مغلوب^(۵) به ارث می رسد، نقص در جذب و انتقال بیوتین وجود دارد.

کمبود آنزیم می تواند نسبی^(۶) یا کامل^(۷) باشد. در موارد نقص آنزیمی نسبی بیماران معمولاً به جز در موارد استرس، بدون علامت هستند. در نقص آنزیمی کامل، علائمی چون اسیدوز لاکتیک، آلوپسی^(۸)، آتاکسی^(۹)، پاراپلژی اسپاستیک^(۱۰) و تشنج مشاهده می شود. همچنین در پوست این بیماران تحریکات پوستی اریتماتوز^(۱۱) قابل مشاهده است؛ تأخیر تکاملی خیلی زود بروز می کنند. اختلال شنوایی^(۱۲)، اختلال بینایی، آتروفی عصب اپتیک^(۱۳) و مشکلات نامنظمی تنفس از علائم دیگر بیماری هستند که به مرور بروز خواهند کرد. تشخيص بیماری بر اساس وجود

1-Biotinidase	2-Holo Carboxylase synthetase
3-Organic aciduria	4-Multiple carboxylase deficiency
5-Autosomal recessive	6-Partial
7-Complete	8-Alopecia
9-Ataxia	10-Spastic paraplegia
11-Erythematous rash	12-Hearing loss
13-Optic atrophy	14-Ketoacidosis

ملاحظه‌ای گزارش گردید. بیمار علاوه بر داروی ضد تشنج تحت درمان بیوتین به میزان ۲۰ میلی‌گرم در روز قرار گرفت که پس از مصرف دارو تشنج کنترل گردید. در حال حاضر بیمار تحت مراقبت توانبخشی قرار دارد و از لحاظ حرکتی و ذهنی رو به پیشرفت است. ۳- شیرخوار سوم دختر ۸ ماهه‌ای است که با شکایت تأخیر تکامل مراجعه نمود. همچنین شکایت دیگر، بیمار زخم‌های اریتماتوز شدید دور دهان و دور مقعد بود که خانواده بیمار این وضعیت را از ۲-۱ ماهگی ذکر می‌نمودند. در بررسی‌های به عمل آمده افزایش لاکتات، آمونیاک و اسیدوز لاکتیک مشاهده گردید. بیمار قبلاً با

تشخیص احتمالی کمبود روی، بارها تحت درمان روی قرار گرفته بود اما هیچگاه لکه‌های اریتماتوز پوستی بهبودی نشان نداده بود. با احتمال کمبود آنزیم بیوتینیداز، سطح سرمی بیوتینیداز بیمار اندازه‌گیری گردید و کاهش قابل ملاحظه‌ای نشان داد. بیمار تحت درمان بیوتین به مقدار ۲۰ میلی‌گرم در روز قرار گرفت. در عرض یک هفته لکه‌های اریتماتوز پوستی بهبود قابل توجهی نشان داد، و پس از ۲ هفته کاملاً ناپدید گردید. همچنین تحت مراقبت توانبخشی قرار گرفت و در حال حاضر هیچگونه تأخیر تکامل ذهنی و حرکتی را نشان نمی‌دهد.

1-Wolf B., Heard SG. Screening for biotinidase deficiency in newborn, worldwide experience, *pediatrics* 1990, 85:512-517.

2-Suormala T, et al, Five patients with a biotin-responsive defect in holo carboxylase formation: evaluation of responsiveness to biotin therapy in vivo and comparative biochemical studies in vitro. *Pediatr Res* 1997, 41:666-673.

3-Pomponio RJ, et al. Mutations in the human biotinidase gene that cause profound biotinidase deficiency in symptomatic children, molecular, biochemical and clinical analysis, *pediatr Res* 1997, 42:840-848.

4-Wolf B. Disorders of biotin metabolism, treatable neurologic syndromes, In: Rosenberg RN, et al, the molecular and genetic basis of neurological disease 2nd ed. Boston-Butter worth- Heinemann 1998 1323-1339.

5-Ozand PT, et al, Biotin-responsive basal ganglia disease, a novel entity, *Brain* 1999, 121: 1269-1279.

6-Hart PS, Hymes J, Wolf B, Biochemical and immunological characterization of serum biotinidase in profound biotinidase deficiency, *Am J Hum Genet* 1992, 50: 126-136.