

## Biyotinidaz Eksikliği Şüphesiyle Başvuran Hastaların Klinik Bulguları ve BTD Geni Moleküler Analizi Sonuçları

Clinical Findings and BTD Gene Molecular Analysis Results of Patients Presenting with Suspicion of Biotinidase Deficiency

Recep ERÖZ<sup>1</sup>, Betül TURAN<sup>1\*</sup>, Mustafa DOĞAN<sup>2</sup>, Hüseyin YÜCE<sup>1</sup>, Kenan KOCABAY<sup>3</sup>, Recep ÖZMERDİVENLİ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Düzce; <sup>2</sup>Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği, Malatya

<sup>3</sup>Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Düzce

<sup>4</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, Aydın

### ÖZ

**Amaç:** Biotinidaz eksikliği, biotinidaz üretiminden sorumlu biotinidaz (BTD) genindeki patojenik mutasyonların neden olduğu, geç başlangıçlı biyotine duyarlı multipl karboksilaz eksikliği olarak da bilinen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu çalışmada biotinidaz eksikliği nedeniyle başvuran hastaların klinik bulgularının ve BTD geni moleküler analizi sonuçlarının literatür eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Topuk kanı taramasında pozitif olan, nörolojik, duysal, solunum ve cilt bulguları biotinidaz eksikliği ile uyumlu olan 9 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olgulardan genomik DNA izolasyonu için 2 cc periferik kan Etilen Diamin Tetra Asetik Asitli (EDTA) tüplere alınmış ve genomik DNA'ları izole edilerek BTD geninin dizi analizi yapılmıştır.

**Bulgular:** Yapılan BTD geni tüm ekzon dizi analizi sonuçlarına göre 1 hastada homozigot c.1368A>C/p.Gln456His mutasyonu, 1 hastada heterozigot c.1368A>C/p.Gln456His mutasyonu, 1 hastada birleşik heterozigot c.1330G>C/p.Asp444His ve c.511G>A/p.Ala171Thr mutasyonu, 1 hastada birleşik heterozigot c.1336G>C/p.Asp446His ve c.511G>A/p.Ala171Thr mutasyonu, 1 hastada ise heterozigot c.557G>A/p.Cys186Tyr mutasyonu tespit edildi. Dört hastada herhangi bir mutasyon tespit edilmedi.

**Sonuç:** BTD bozukluğu olan hastaların yaşadığı sıkıntıların giderilebilmesi ve gecikme halinde ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesi için erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir. Hastaya ve aile bireylerine genetik danışmanlık verilerek otozomal resesif kalıtılan hastalık için prenatal tanı veya preimplantasyon genetik tanı yöntemi şansının mevcut olduğu hakkında bilgilendirme yapılması, taşıyıcı ailelerin sağlıklı çocuk sahibi olması açısından önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Biotinidaz eksikliği; BTD geni; geç başlangıçlı biyotine duyarlı multipl karboksilaz eksikliği.

### ABSTRACT

**Aim:** Biotinidase deficiency is an autosomal recessive disease, also known as late-onset biotin-sensitive multiple carboxylase deficiency caused by pathogenic mutations in the biotinidase (BTD) gene responsible for the production of biotinidase. In this study, we aimed to present the clinical findings and BTD gene molecular analysis results in the light of the literature.

**Material and Methods:** Nine patients who were positive in heel blood screening and cases compatible with neurological, sensory, metabolic, respiration and skin findings of biotinidase deficiency were included in the study. For the isolation of genomic DNA from the participants included in the study, 2 cc of peripheral blood was taken into Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid (EDTA) tubes and their genomic DNA was isolated and sequence analysis of the BTD gene was performed.

**Results:** According to the all exon sequence analysis results of the BTD gene, homozygous c.1368A>C/p.Gln456His mutation was detected in 1 patient; heterozygous c.1368A>C/p.Gln456His mutation was detected in 1 patient; combined heterozygous c.1330G>C/p.Asp444His and c.511G>A/p.Ala171Thr mutations were detected in 1 patient, combined heterozygous c.1336G>C/p.Asp446His and c.511G>A/p.Ala171Thr were detected in 1 patient, and c.557G>A/p.Cys186Tyr mutation was detected in 1 patient. No mutation was detected in 4 patients.

**Conclusion:** Early diagnosis and treatment are very important for eliminating the problems experienced by patients with BTB disorder and for preventing complications that may occur in case of delay. It is important that informing the patient and family members about the prenatal diagnosis or preimplantation genetic diagnosis method for autosomal recessive inherited disease by giving genetic counseling.

**Keywords:** Biotinidase deficiency; BTB gene; late-onset biotin sensitive multiple carboxylase deficiency.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Betül TURAN, drbetulturan@gmail.com, ORCID: orcid.org/0000-0003-0256-9981

Geliş Tarihi / Received: 28.11.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 10.12.2018

## GİRİŞ

Biyotin, dört karboksilaza (piruvat karboksilaz, propionil-CoA karboksilaz, metilkrotonil-CoA karboksilaz ve asetil-CoA karboksilaz) kovalent bağlanarak koenzim fonksiyonu gören suda çözünen bir vitamindir. Bu enzimler glukoneogenez, yağ asidi sentezi ve amino asit katabolizmasında rol alırlar (1,2). Biyotinidaz, biyotinin diyet proteinlerinden serbest bırakılarak emilmesinde ve aktif holokarboksilazlar gibi biotinil peptidlerden serbest bırakılarak yeniden biyotin döngüsüne katılmasında kritik bir rol oynayan enzimdir. Biyotinidaz eksikliğinde biotin, idrarda biositin şeklinde kaybedilir ve buna bağlı olarak giderek ilerleyen düzeyde bir biotin eksikliği gelişir (3,4).

Multipl karboksilaz eksikliği (OMIM #253260,#253270) biyotin döngüsündeki bir kusurun neden olduğu bir organik asit metabolizması bozukluğudur. Klinik olarak, neonatal form (halokarboksilaz sentetaz eksikliği) ve infantil/juvenil form (biyotinidaz eksikliği) olmak üzere ikiye ayrılır (5). Biyotinidaz eksikliği (OMIM #253260), biyotinidaz üretiminden sorumlu Biyotinidaz (BTD) genindeki patojenik mutasyonların neden olduğu, geç başlangıçlı biotine duyarlı multipl karboksilaz eksikliği olarak da bilinen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (6). BTD geni kromozom 3q25 üzerinde bulunur ve 79 bp, 265 bp, 150 bp ve 1502 bp boyutlarında olmak üzere dört ekzon içerir. Bugüne kadar BTD geni tüm ekzon dizi analizi ile 150'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır (2).

Biyotinidaz eksikliği insidansı Dünyada 1:60.000, Türkiye'de 1:14.800 olup, Dünya ortalamasına göre 8 kat daha fazladır. Tanı, klinik şüphenin yanı sıra düşük enzim aktivitesi ve genetik mutasyon analizi ile konur (7). Biyotinidaz eksikliğinin 1983 yılında tanımlanmasından sonra biyotinidaz aktivitesini ölçmek için hızlı bir kolorimetrik yöntem geliştirilmiştir (8). Türkiye'de biyotinidaz eksikliğinin 2008 yılında yenidoğan tarama programına dahil edilmesi sonrasında tanı sayısı artmıştır. Bu çalışmanın amacı biyotinidaz eksikliği olan hastalarda BTD gen mutasyonlarını tanımlayarak klinik bulguları güncel literatür eşliğinde sunmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına topuk kanı taramasında pozitif sonuç saptanan 2 hasta ile

nörolojik ve cilt bulguları olan iki hasta, aile bireyleri ile birlikte yönlendirilmiştir. Klinik olarak biyotinidaz eksikliği şüphesi olan ve yaşları 28 gün-50 yıl arasında değişen 9 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 03.12.2018 tarih ve 2018/221 sayılı karar ile onay alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen olgulardan DNA izolasyonu için Etilen Diamin Tetra Asetik Asitli (EDTA) içeren tüplere 2 cc periferik kan örneği alınarak, genomik DNA izole edilmiş ve BTD geninin ekzon bölgelerini kapsayan primerler kullanılarak dizi analizi yapılmıştır. Sonuçlar Mutation Surveyor programı kullanılarak analiz edilmiştir.

## BULGULAR

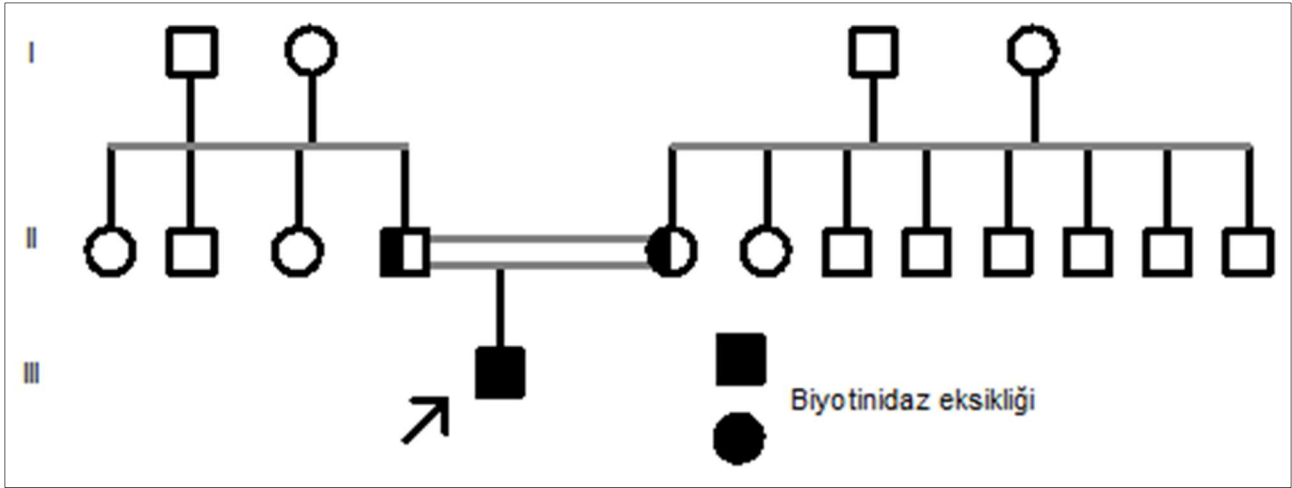
Geliş nedenlerine bakıldığında 2 olgu yenidoğan taraması, 5 olgu aile taraması, 2 olgu nefes darlığı ve yürüme zorluğu gibi nedenlerle polikliniğe başvurmuştu. Aile taramasına katılan bireylerden ikisinde biyotinidaz eksikliğinin nörolojik, respiratuvar, metabolik veya dermatolojik bulgusu yoktu. Üçünde alopesi, dermatit, tırnak distrofi öyküsü vardı. Pedigri incelemesinde 5 hastada anne ile baba arası akrabalık öyküsü vardı (Tablo 1, Şekil 1 ve Şekil 2). Moleküler analiz sonucunda 1 hastada homozigot c.1368A>C/p.Gln456His mutasyonu, 1 hastada heterozigot c.1368A>C/p.Gln456His mutasyonu, 1 hastada birleşik heterozigot c.1330G>C/p.Asp444His ve c.511G>A/p.Ala171Thr mutasyonu, 1 hastada birleşik heterozigot c.1336G>C/p.Asp446His ve c.511G>A/p.Ala171Thr mutasyonu, 1 hastada heterozigot c.557G>A/p.Cys186Tyr mutasyonu tespit edildi. Dört hastada herhangi bir mutasyon tespit edilmedi. Hastalara ait veriler Tablo 1'de sunulmuştur.

## TARTIŞMA

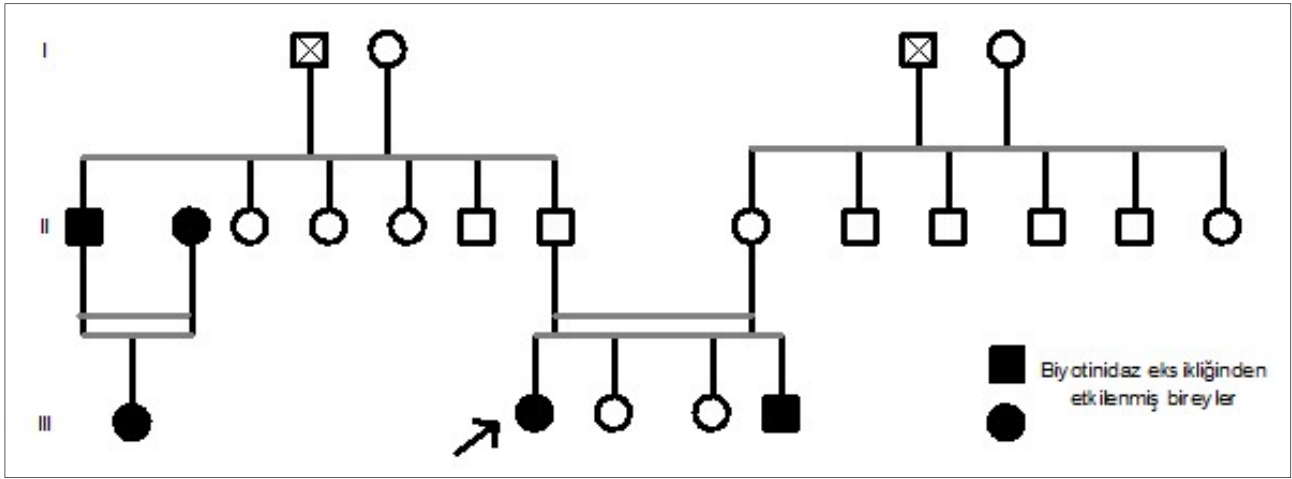
Biyotinidaz eksikliği için klinik bulgular nörolojik (hipotoni, gelişim geriliği, nöbet, ataksi), duyuşal (optik atrofi, görme-ışitme kaybı, uyuşukluk gibi sensörinöral problemler), metabolik (laktik asidoz, hiperamonyemi, organik asidüri), solunum (hiperventilasyon, laringeal stridor, apne) ve dermatolojik (oral moniliazis, tekrarlayan bebek bezi dermatiti, ekzematöz döküntüler, alopesi, konjonktivit) olmak üzere beş kategoriye ayrılabilir (7). İlave olarak biyotinidaz eksikliği olan çocuklarda düşük T-hücre sayısı nedeniyle kandidiyazis geliştiği ve hastalığın primer immün yetmezliği taklit edebildiği bildirilmiştir (9,10).

**Tablo 1.** Hastaların geliş nedeni ve dizi analizi sonuçları

Hasta No	Cinsiyet	Yaşı	Geliş Nedeni	BTD Geni Analizi (Ekzon 4)	Ebeveynler arası akrabalık
1	Erkek	4 yıl	Yenidoğan taraması	Homozigot c.1368A>C/p.Gln456His	Var
2	Kadın	25 yıl	Aile taraması	Heterozigot c.1368A>C/p.Gln456His	Yok
3	Kadın	28 gün	Yenidoğan taraması	Heterozigot c.557G>A/p.Cys186Tyr	Yok
4	Erkek	20 yıl	Aile taraması	Birleşik heterozigot c.1330G>C/p.Asp444His ve c.511G>A/p.Ala171Thr	Var
5	Kadın	26 yıl	Katarakt, üveit, bacaklarda kas güçsüzlüğü, nefes darlığı, el-ayaklarda yanma hissi, tırnak kalınlaşması	Birleşik heterozigot c.1336G>C/p.Asp446His ve c.511G>A/p.Ala171Thr	Var
6	Kadın	22 yıl	Aile taraması	Normal	Var
7	Kadın	24 yıl	Aile taraması	Normal	Var
8	Kadın	50 yıl	Aile taraması	Normal	Yok
9	Kadın	26 yıl	Çarpıntı, nefes darlığı, hipotoni	Normal	Yok



Şekil 1. 1 no'lu hastaya ait pedigrisi



Şekil 2. 5 no'lu hastaya ait pedigrisi

BTD genindeki delesyonlar, insersiyonlar veya nonsense mutasyonlar biyotinidaz aktivitesinde genellikle tam kayba neden olmaktadır (2). Tam biyotinidaz eksikliğinin belirtileri yaşamın ilk haftasında hayatı tehdit edici şekilde ortaya çıkabilir (11), ancak genellikle anneden alınan serbest biyotin yeterli olmasından dolayı yaklaşık 3 aylıkken ortaya çıkar (10). Başlangıçta en sık rastlanan bulgular, miyoklonik konvülsiyon, hipotoni gibi nörolojik bulgulardır. Stridor, hiperventilasyon atakları ve apne gibi solunum sorunları da siktir ve nörolojik kaynaklı olabilir (12). Tam biyotinidaz eksikliğinin tedavisiz kalması durumunda meydana gelen optik atrofi, işitme kaybı ve kognitif defisit gibi semptomlar genellikle geri dönüşümsüzdür. Tam biyotinidaz eksikliği olan bireyler normal enzim aktivitesinin %10'undan daha azına sahipken kısmi biyotinidaz eksikliği olan bireyler %10 ile %30 arası enzim aktivitesine sahiptir. Biyotinidaz eksikliğinde genotip-enzim aktivitesi korelasyonu yeterli düzeyde yapılamamıştır. Tanı plazmada biyotinidaz aktivitesinin kolorimetrik yöntem ile ölçülmesi neticesinde konulur. Enzim aktivitesi genetik dışında yaş, prematürite, yenidoğan sarılığı, numunenin taşıma veya depolama sırasındaki sıcaklık düzeyi gibi genetik olmayan faktörlerden de etkilenir. Bu nedenle tanı birden fazla plazma biyotinidaz aktivitesi ölçümüne dayanmalıdır. BTD geninin dizi analizinin yapılması tanıyı doğrulamak ve tedaviye müdahale etmek için kullanılan ek bir yöntemdir (2).

Bu çalışmada hastaların enzim düzeyleri teknik yetersizlik nedeniyle ölçülememiştir. Hastaların 2'sinde p.Gln456His (patojenik), 1'inde p.Cys186Tyr (olası patojenik), 1'inde

p.Asp446His (olası patojenik) ile p.Ala171Thr (patojenik) ve 1'inde p.Asp444His (patojenik) ile p.Ala171Thr (patojenik), mutasyonu olmak üzere tümünde BTD geni dördüncü ekzonda missense mutasyon tespit edilmiştir. %95 üzeri olasılıkla hasarlayıcı etkisi olduğu bilinen değişimlerin patojenik etkisinin net anlaşılabilmesi için klinik değerlendirmenin yanında serum biyotinidaz enzim düzeyi ölçümünün de yapılması gerektiği hakkında hastalar bilgilendirilmiştir. Literatüre göre p.Cys186Tyr, p.Gln456His ciddi biyotinidaz eksikliği ile, p.Asp444His ise parsiyel biyotinidaz eksikliği ile ilişkilidir (2,3). Otuz yıl tek merkezde yapılan tarama programı sonucu pozitif bulunan 1.097.894 yenidoğanın incelendiği bir çalışmada ciddi biyotinidaz eksikliği olan hastaların %80'inde p.Gln456His missense mutasyonu bulunmuştur (8).

Yenidoğan tarama programı sayesinde henüz semptom göstermeden biyotinidaz eksikliğinden şüphelenilen iki hastaya moleküler tanı konuldu ve aileleri taranarak genetik danışmanlık verildi. Bahsedilen iki olgudan birinde (3 no'lu hasta) klinik ve biyokimyasal olarak herhangi bir hastalık bulgusu yoktu. Diğer olgu (1 no'lu hasta) ciddi biyotinidaz eksikliği ile aynı zamanda bifid skrotum, hipospodias, sağ inmemiş testis ve üretral kordi deformitelerine sahip olması nedeniyle 5 alfa redüktaz eksikliği açısından incelendi. Karyotipi 46 XY idi ve SRD5A2 geninde heterozigot mutasyon tespit edildi (Şekil 1/III-1). Annesinin (2 no'lu hasta) aktif şikayeti ve bulgusu yoktu ancak oğlunda homozigot olan p.Gln456His mutasyonunu heterozigot formda taşıdığı (Şekil 1/II-5). Otozomal resesif kalıtılan hastalıklarda taşıyıcı bireyde klinik bulguların olmaması beklenen bir durumdur.

Çalışmaya dahil edilen olgulardan sadece 5, 6, 7, 8 ve 9 no'lu hastalar biyotinidaz eksikliğinin klinik belirtilerini göstermekteydi ve rutin kan tetkiklerinde özellik yoktu. Moleküler inceleme sonucu aile taramasına katılan 6, 7 ve 8 nolu hastalardaki cilt bulgusunun biyotinidaz eksikliği ile ilişkili olmadığı ortaya konmuştur. Çarpıntı, nefes darlığı, hipotoni semptomları ile başvuran 9 no'lu hastada ise BTD geninde herhangi bir mutasyon saptanmadı. Hastamız benzer bulgulara neden olan başka problemler açısından değerlendirilmeye alındı. 10 senedir nörosarkoidoz tanısı ve 1 sene önce üveit öyküsü olan 5 no'lu hasta prednizolon, azotiyopurin, baklofen, hidroksiklorokin sülfat tedavisi altında takip edilmekteydi. İlave olarak el ve ayaklarda yanma, batma, uyuşukluk şikayeti nedeniyle pregabalın, depresif belirtileri nedeniyle essitalopram ve 20 senedir bilinen mikst tip inkontinans nedeniyle üriner antispazmatik kullanılmaktaydı. Beyin ve spinal manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral periventriküler ve frontal noktasal kontrastlanan lezyonlar ile tüm spinal kordu etkileyen noktasal kontrastlanmalar gözlenmişti. Tekerlekli sandalye kullanan hasta gece uyandıran ve hareketle artan tarzda nefes darlığı şikayetiyle tetkik edilen hastanın tam kan sayımı ve rutin biyokimya incelemesinde özellik yoktu. Yapılan spirometrik incelemede ölçülen birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV1) 2490 ml (%93), zorlu vital kapasite (FVC) 3100 ml (%101), FEV1/FVC oranı %84 idi ve yüksek rezolüsyonlu akciğer grafisinde parankim, bronşial sistem ve plevra alanlarında patoloji saptanmadı. İşitme testi sonucu sağlam olarak yorumlandı. Göz muayenesi sonucu görme keskinliği sol gözde azalmış (0,4 düzeyinde) saptanan hastanın sağ ve sol lenste nükleer skleroz ve bilateral optik diskte solukluk vardı. Ayrıntılı değerlendirilmede hastanın anne ile babası arasında akrabalık olduğu ve çok sayıda sistemi tutan hastalıkları olduğu belirlendi. Anamnez derinleştirildiğinde birinci derece kuzen evliliği yapan ve görme problemi olan amcası (II-1) ile amcasının eşi (II-2) ve kızının (III-1) biyotin kullandığı öğrenildi (Şekil 2). Fizik muayenede akciğer sesleri doğaldı ve SpO<sub>2</sub>=97 idi. Kas gücü bilateral üst ekstremitede doğaldı. El parmaklarının ince motor hareketlerinde zorluk yaşıyordu. Zorlukla ayakta durma pozisyonu elde edebilen hastanın bilateral alt ekstremitesinde, kas gücü 3/5 idi ve belirgin spastisite mevcuttu. El ve ayaklarda yanma, batma, uyuşukluk şikayeti olan hastanın ekstremitelerine yönelik motor ve duysal sinir ileti çalışmaları (EMG) normal bulundu. Her iki ayak birinci tırnakta kalınlaşma ve sertleşme gözlemlendi. Klinik, aile öyküsü dikkate alınarak yapılan moleküler analiz sonucunda biyotinidaz eksikliği ön tanısı konuldu. Literatürde görme defekti, miyelit ve spastik parezi/paraplejimin semptomları olan birçok bireyin başlangıçta multipl skleroz, transvers miyelit, myastenia gravis, nöromiyelitis optika, beyin sapı ensefaliti ve Wernicke ensefalopatisi gibi değerlendirildiği ancak iyileşme sağlanamadığı, sonrasında ciddi biyotinidaz eksikliği tanısı ile tedavi edildiği bildirilmiştir (13). 2016 yılında Türkiye'den yayınlanan bir olgu raporunda solunum yetmezliği ve respiratuar asidoz nedeniyle yoğun bakıma alınan erişkin bir hastanın çocukluktan beri görme ve işitme kaybı, alopesi, yürüme güçlüğü olduğu, kardeşinin 30 yaşında benzer semptomlarla ex olduğu öğrenilmesi sonrasında metabolik sendromlardan şüphelenilerek erişkin dönemde biyotinidaz eksikliği tanısı konulduğu bildirilmiştir (7). Bu çalışmada nörosarkoidoz tanısıyla tedavi altında olan hastamızın nefes darlığı ve kas güçsüzlüğü şikayetleri aktifti. İşitme kaybı yoktu, geçirilmiş üveit ve katarakt nedeniyle görme kaybı ve her iki başparmak tırnağında onikogrikoz vardı. Moleküler analiz sonucu birleşik heterozigot mutasyon taşıdığı saptandı (p.Asp446His, p.Ala171Thr). Aile taramasında (Şekil 2) klinik olarak belirtiyeye sahip olmayan erkek kardeşinde de (III-5) biyotinidaz eksikliği ile uyumlu p.Asp444His, p.Ala171Thr mutasyonları saptandı. İki mutasyon taşıdığı halde asemptomatik olan benzer hastalar daha önce bildirilmiştir (2). Stresli dönemlerde saç dökülmesi, tırnak

kırılması, dematit gibi ılımlı semptomlar tarifleyen annesi (II-8) ve kız kardeşlerinde (III-3 ve III-4) ise BTD geni mutasyonu saptanmadı. Hasta ve erkek kardeşi serum biyotinidaz düzeyi ölçülmesi ve yaşam boyu tedavi hakkında karar vermek açısından endokrinoloji ve metabolizma polikliniğine yönlendirildi. Biyotinidaz eksikliği, biyotinin farmakolojik dozları uygulanarak semptomlar ortaya çıkmadan önce önlenabilir. Moleküler analiz yoluyla veya amniyon mayi hücrelerinde enzim aktivitesi ölçümü ile prenatal tanı mümkündür (10). Bu nedenle pozitif aile öyküsü olan asemptomatik bireylerde genetik analiz yoluyla taşıyıcılık durumunun ortaya konulması Türkiye gibi yüksek akrabalık oranı olan ülkelerde önemlidir.

## SONUÇ

BTB bozukluğu olan hastaların yaşadığı sıkıntılı hayatın giderilebilmesi ve gecikme halinde ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesi için erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir. Hastaya ve aile bireylerine genetik danışmanlık verilerek otozomal resesif kalıtılan hastalık için prenatal tanı veya preimplantasyon genetik tanı yöntemi şansının mevcut olduğu hakkında bilgilendirme yapılması, taşıyıcı ailelerin sağlıklı çocuk sahibi olması açısından önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Raha S, Udani V. Biotinidase deficiency presenting as recurrent myelopathy in a 7-year-old boy and a review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2011;45(4):261-4.
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 Pediatr Endocrinol 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. Desai S, Ganesan K, Hegde A. Biotinidase deficiency: A reversible metabolic encephalopathy. *Neuroimaging and MR spectroscopic findings in a series of four patients. Pediatr Radiol.* 2008;38(8):848-56.
5. De Castro M, Zand DJ, Lichter-Konecki U, Kirmse B. Severe neonatal holocarboxylase synthetase deficiency in west african sibs. *JIMD Rep.* 2015;20:1-4.
6. 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.
7. 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.
8. 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;13:80-2.
9. Kiykim E, Kiykim A, Cansever MS, Zeybek CA. Biotinidase deficiency mimicking primary immune deficiencies. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2014209275.
10. Shoaib M, Faraz A, Ahmed SA, Jamil M, Aijaz Z. Diagnostic dilemma of biotinidase deficiency: Case of a child from Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2016;28(4):821-3.
11. Kohmanee 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.
12. Sivri HS, Genç GA, Tokatli A, Dursun A, Coşkun T, Aydın HI, et al. Hearing loss in biotinidase deficiency: Genotype-phenotype correlation. *J Pediatr.* 2007;150(4):439-42.
13. Wolf B. Biotinidase deficiency masquerading as multiple sclerosis? *Mul Scler.* 2018;24(2):237-8.