

MILENA LUBOWICZ, \*MAGDALENA ŁUKASIK, KATARZYNA DYLEWSKA, ANDRZEJ KURYLAK

# Wrodzony niedobór biotynidazy o późnym początku – opis przypadku

Inborn biotinidase deficiency with late onset – a case report

Oddział Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Reumatologii, Wojewódzki Szpital Dziecięcy im. Józefa Brudzińskiego w Bydgoszczy  
Ordynator Oddziału: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kurylak

## Summary

Biotinidase deficiency is a genetically conditioned congenital disorder of biotin metabolism. The disease is caused by mutations in the *BTD-3p25* gene, located on the short strand of chromosome 3. The *BTD* gene conditions proper biotinidase synthesis. So far, approximately 150 mutations of this gene have been identified. The incidence proportion is one case per 61 000 births, and the carrier state – one case per 120 births. Biotin (vit. H, B<sub>7</sub>) is essential in numerous metabolic processes. The initial phase of the disease can be acute, chronic including exacerbations/remissions, progressive, and the symptoms can appear at any age. The diagnosis of patients with late-onset disease is particularly difficult, since the symptoms suggest disorders of different nature, especially neurologic. The diagnosis is based on the analysis of clinical symptoms and laboratory tests, including biotinidase activity. The supplementation of biotin is the treatment of choice. It leads to rapid resolution of symptoms and can protect against permanent consequences of the disease such as optic atrophy, hearing loss or retarded psychomotor development.

## Keywords

biotinidase, biotin, breathing disorder, balance disorder

## WSTĘP

Niedobór biotynidazy to genetycznie uwarunkowana wrodzona wada metabolizmu. Dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Przyczyną choroby jest mutacja genu *BTD-3p25* zlokalizowanego na ramieniu krótkim 3 chromosomu. Gen *BTD* warunkuje syntezę biotynidazy. Dotychczas zidentyfikowano około 150 mutacji. Częstość występowania choroby wynosi 1:61 000 urodzeń, a nosicielstwo 1:120 urodzeń (1-4).

Biotyna w pokarmie występuje w postaci kompleksów z białkami. W jelicie cienkim następuje proteolityczny rozkład nośników biotyny z uwolnieniem biocytyny (biotyna związana z grupą aminową lizyny). Biotyna jest uwalniana z biocytyny przy udziale biotynidazy (5).

Biotyna wchłaniana jest w dwunastnicy i górnej części jelita cienkiego. Dzielne zapotrzebowanie na witaminę H wynosi 0,05-0,1 mg. Dobrym źródłem biotyny są: drożdże, wątróbka, jaja, orzechy ziemne, mleko, czekolada, bakterie jelitowe (synteza biotyny przez drobnoustroje jelitowe okrężnicy) (6).

Biotyna jest niezbędna do przebiegu różnych procesów przemiany materii, bierze udział w metabolizmie przemiany białek i tłuszczów, uczestniczy w syntezie kwasów tłuszczowych, bierze udział we wchłanianiu witaminy C, współdziała w przemianie aminokwasów i cukrów, uczestniczy z witaminą K w syntezie protrombiny, wpływa na właściwe funkcjonowanie skóry, włosów, zapobiega siwieniu i łysie-

niu. Objawami niedoboru biotyny są: zaburzenia równowagi i chodu, opóźnienie/degradacja rozwoju psychoruchowego, drgawki, niedowład kończyn, hipotonia, zaniki nerwów wzrokowych, zaburzenia widzenia, niedosłuch, zaburzenia oddychania, łysienie/nadmierne wypadanie włosów, zapalenie łojotokowe skóry, wyprysk, łuszczycowe zmiany skóry, wysuszenie i przebarwienia skóry i błon śluzowych, infekcje grzybicze, szczególnie o etiologii *Candida*, podwyższenie stężenia cholesterolu i barwników żółciowych we krwi. Do wczesnych objawów, które mogą występować u niemowląt, zalicza się skłonność do niskich ciśnień tętniczych, zaniki nerwów wzrokowych oraz zmiany zapalne skóry i spojówek (1, 2, 5-7).

Początek choroby może być ostry, przewlekły z okresami zaostreń/remisji, szybko postępujący, a objawy mogą wystąpić w różnym wieku. Wyróżniamy głęboki, poniżej 10%, niedobór aktywności enzymu oraz częściowy – w zakresie 10-30% prawidłowej aktywności (5).

Rozpoznanie opiera się na badaniu podmiotowym, przedmiotowym i wynikach badań dodatkowych, w tym określeniu aktywności biotynidazy. Jedyną i skuteczną terapią deficytu enzymu jest suplementacja biotyny (1).

## OPIS PRZYPADKU

Dziewczynka 2,5-letnia została przyjęta do Oddziału Laryngologii w trybie pilnym z powodu nagłej duszności wdechowej. Wykonano bronchoskopię oraz laryngoskopię, wykluczając obecność ciała obcego w drzewie oskrzelowym. Z powodu utrzymywania się zaburzeń oddychania przekazano dziecko w celu kontynuacji diagnostyki do Oddziału Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Reumatologii.

U dziecka od około 2 miesięcy poprzedzających hospitalizację obserwowano incydenty pochylania głowy z towarzyszącymi zaburzeniami równowagi pod postacią upadania – początkowo na stronę prawą, następnie na prawą i lewą; w tym czasie dziecko leczone było także z powodu zapalenia oskrzeli, którego objawem wiódącym był świszczący oddech bez wyraźnych zmian osłuchowych.

Stwierdzono stereotypie ruchowe pod postacią klaskania i machania rączkami, przerzedzone, kręte włosy z tendencją do nasilonego wypadania (ryc. 1.), drobnogrudkową wysypkę na skórze policzków. Dziecko demonstrowało zaburzenia

oddychania, które określono jako napady hiperwentylacji potwierdzone zasadowicą oddechową. Nie obserwowano spadków saturacji ani cech niewydolności oddechowej; nieprawidłowy oddech nie miał wpływu na aktywność dziecka.

W badaniu neurologicznym nie stwierdzono cech uszkodzenia centralnego układu nerwowego. Rozwój psychoruchowy i mowy mieścił się w dolnej granicy normy (I pR = 74 w skali Brunet-Lezine). W trakcie hospitalizacji rozpoznano zapalenie płuc z przejściową niewydolnością prawokomorową, które nie miało wpływu na demonstrowane przez dziecko objawy. Początkowo rozpoznano łagodne napadowe zawroty głowy zaliczane do niepadaczkowych stanów napadowych (napady niepokojki, zaburzenia równowagi, brak odchyień w badaniu neurologicznym, prawidłowy zapis EEG, wiek pomiędzy 1. a 3. rokiem życia).

Na podstawie diagnostyki różnicowej wykluczono: zatorowość płucną (angio-TK klatki piersiowej), niewydolność krążenia, aspirację ciała obcego do drzewa oskrzelowego (laryngo- i bronchoskopia), organiczne i czynnościowe zmiany mózgu (badanie MRI głowy; EEG Holter), niedosłuch (audio- i tympanometria) i zaburzenia widzenia (badanie okulistyczne).

W wykonanych badaniach dodatkowych (tab. 1) stwierdzono podwyższone stężenie kwasu mlekowego i amoniaku, hipercholesterolemię z podwyższoną frakcją LDL, w kolejnych badaniach utrzymywała się zasadowica oddechowa jako skutek hiperwentylacji. W badaniu profilu kwasów organicznych w moczu metodą GC-MS stwierdzono podwyższone stężenie kwasu mlekowego i wyraźnie zwiększone wydalanie kwasu 3-hydroksyzowalerianowego (272 mmol/mol kreatyniny; norma < 200) oraz obecność 3-metylokrotynylglicyny. Podejrzewając zaburzenia aktywności biotynidazy, wykonano badania metodą ilościową, potwierdzając rozpoznanie wrodzonego braku aktywności biotynidazy.

Do leczenia włączono biotynę w dawce 1 mg/kg masy ciała/dobę, uzyskując poprawę kliniczną w 2. dobie leczenia. W 5. dobie suplementacji zaburzenia równowagi i oddychania ustąpiły całkowicie, wygląd skóry uległ poprawie, włosy przestały wypadać, dziewczynka uspokoiła się, mowa stała się płynniejsza i wyraźniejsza (ryc. 2.). Pacjentka wróciła do edukacji przedszkolnej, obecnie rozwija się prawidłowo. Zalecono okresową kontrolę neurologiczną, laryngologiczną, okulistyczną i metaboliczną w celu monitorowania odległych skutków niedoboru enzymu. Rodzicom zalecono poradę genetyczną. Dziecko pozostaje pod stałą opieką Poradni



Ryc. 1. Przed leczeniem

Tab. 1. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Oznaczenie (jednostka)	Wynik	Norma
Kwas mlekowy (mmol/l)	2,83	0,5-2,2
Amoniak (μmol/l)	54,44	do 48,0
Cholesterol całkowity (mg/dl)	252	< 200
Cholesterol HDL (mg/dl)	38,10	> 40
Cholesterol LDL (mg/dl)	174	0-130
Trójglicerydy (mg/dl)	102	31-100



Ryc. 2. Po leczeniu

Metabolicznej Wojewódzkiego Szpitala Dziecięcego im. Józefa Brudzińskiego w Bydgoszczy. Uzyskano pisemną zgodę rodzica na publikację zdjęć.

## POSUMOWANIE

Wrodzony niedobór biotynidazy jest rzadko występującą jednostką chorobową. Deficyt częściowy przebiega najczęściej bezobjawowo, ale w okresach długotrwałego stresu, np. gorączka, infekcja, mogą rozwinąć się objawy jak u osób z głębokim niedoborem biotynidazy.

W przypadku niedoboru głębokiego obraz kliniczny jest zmienny, a objawy niejednoznaczne; dominują dolegliwości ze strony układu nerwowego i problemy ze skórą, a także zaburzenia gospodarki lipidowej, równowagi kwasowo-zasadowej oraz podwyższone stężenie kwasu mlekowego i amoniaku. W moczu występuje charakterystyczny profil kwasów organicznych wykrywanych metodą GC-MS, ze znacznie zwiększonym wydalaniem kwasu 3-hydroksyzowalerianowego i obecnością 3-metylokrotynylglicyny (1, 2, 5).

Ze względu na różnorodny i niecharakterystyczny obraz kliniczny choroba stanowi problem diagnostyczny. W celu ustalenia ostatecznego rozpoznania konieczne jest ilościowe oznaczenie aktywności biotynidazy w surowicy krwi.

Leczenie biotyną powoduje szybkie ustępowanie objawów i powrót pacjenta do pełni zdrowia. Jednak jeśli wcześniej, przed włączeniem leczenia, rozwiną się objawy, takie jak zanik nerwu wzrokowego, utrata słuchu lub opóźnienie rozwoju, mogą one nie ustąpić w wyniku leczenia witaminą H.

Analiza przebiegu choroby u opisanej pacjentki z narastaniem objawów neurologicznych i problemów dermatologicznych wskazuje na konieczność uwzględnienia w diagnostyce różnicowej niedoboru biotynidazy.

Od 1 marca 2017 roku rozszerzono listę chorób wykrywanych w badaniach przesiewowych. Noworodki urodzone na terenie województwa mazowieckiego, lubelskiego, podlaskiego i warmińsko-mazurskiego są objęte badaniem w kierunku deficytu biotynidazy. Badanie jest wykonywane w Zakładzie Badań Przesiewowych Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie (8).

## Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów  
None

## Adres do korespondencji

\*Magdalena Łukasik  
Oddział Pediatrii, Hematologii,  
Onkologii i Reumatologii  
Wojewódzki Szpital Dziecięcy  
im. Józefa Brudzińskiego w Bydgoszczy  
ul. Jana Karola Chodkiewicza 44  
85-667 Bydgoszcz  
tel.: +48 502-902-307  
magdalukasik83@gmail.com

nadesłano: 13.04.2018

zaakceptowano do druku: 4.05.2018

## Piśmiennictwo

1. Kawalec W, Grenda R, Ziółkowska H: *Pediatrics*. Tom 1. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2013: 260.
2. Pronicka E, Sykut-Cegielska J, Sawnor-Orszyńska D, Ługowska A: Wyniki pilotażowego badania w kierunku deficytu biotynidazy: za i przeciw wprowadzeniu skriningu populacyjnego noworodków w Polsce. *Ped Pol* 1996; 10: 851-856.
3. Dobrowolski SF, Angeletti J, Banas RA, Naylor EW: Real time PCR assays to detect common mutations in the biotinidase gene and application of mutational analysis to newborn screening for biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab* 2003; 78(2): 100-107.
4. Wolf B: Biotinidase deficiency. In Adam MP, Ardinger HH, Pagor RA et al. (eds.): *GeneReviews*. University of Washington. Seattle 1993-2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/>
5. Sykut-Cegielska J, Pronicka E, Ługowska A et al.: Deficyt biotynidazy – heterogenność obrazu klinicznego. *Ped Pol* 1997; 2: 113-118.
6. Sikorska-Wiśniewska G, Bako W, Liberek A et al.: Short bowel syndrome as a cause of biotin deficiency. *Przegląd Pediatryczny* 2004; 34(1): 62-64.
7. Oizumi J, Hayakawa K: Partial deficiency of biotinidase activity. *J Pediatr* 1987; 110: 818.
8. Choroby i wady wykrywane w badaniach przesiewowych; <http://przesiew.imid.med.pl/choroby.html> (dostęp: 21.09.2018)