

Deficyt biotynidazy – opis przypadku

Biotinidase deficiency – case report

Małgorzata Mrugacz, Alina Bakunowicz-Łazarczyk

Z Kliniki Okulistyki Dziecięcej Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk

Summary: Biotinidase deficiency is a disorder of biotin metabolism. Heterogeneity of clinical course is presented. A girl with biotinidase deficiency is described.

Słowa kluczowe: deficyt biotynidazy, oko.

Key words: biotinidase deficiency, eye.

Deficyt biotynidazy jest opisaną w połowie lat 80. genetyczną chorobą metaboliczną, która nieleczona biotyną (witaminą H) może prowadzić do nieodwracalnych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego i zgonu (12). Należy do tej grupy genetycznych chorób metabolicznych, w których odpowiednim postępowaniem można zapobiec klinicznemu ujawnieniu defektu, a także skutecznie leczyć objawy choroby, jeśli wystąpią (11).

Wczesne zidentyfikowanie wszystkich pacjentów obciążonych deficytem biotynidazy jest niezmiernie ważne. Choroba przebiega faliste, objawiając się drgawkami, wysypkami skórnymi, utratą włosów, brwi i rzęs oraz wysuwającym się na plan pierwszy postępującym uszkodzeniem układu nerwowego i wzrokowego (1,11).

Opis przypadku

Dwumiesięczne niemowlę z nieobciążonym wywiadem pre- i perinatalnym zostało skierowane do Poradni Okulistycznej Dziecięcego Szpitala Klinicznego (D. S. K.) w kwietniu 1996 roku z powodu ropienia obojga oczu. W badaniu przedmiotowym stwierdzono przekrwienie spojówek obojga oczu i wydzielinę ropną w worku spojówkowym, wypadanie brwi i rzęs oraz słabą reakcję dziecka na dźwięk i przedmioty. W leczeniu zastosowano miejscowo antybiotyki, jak również masaż okolicy worka łzowego, uzyskując poprawę stanu miejscowego. Z uwagi na słaby rozwój psychomotoryczny dziecko skierowano do Poradni Pediatrii DSK. Przedmiotowo z odchyłem od normy stwierdzono wypadanie włosów oraz nawracające infekcje dróg oddechowych ze zmianami osłuchowymi. W badaniu neurologicznym, poza uogólnionym obniżeniem napięcia mięśniowego, nie stwierdzono objawów ogniskowego uszkodzenia OUN.

W 3. miesiącu życia pojawiły się pierwsze napady drgawkowe, które zaczęły się powtarzać codziennie. W badaniu okulistycznym dno oczu było prawidłowe. Po 2 tygodniach stan dziecka pogorszył się – było blade, apatyczne, gorączkowało, na skórze pojawiły się wykwitły zakrzepowo-zatorowe. Dziecko zostało przyjęte do Kliniki Neurologii Dziecięcej. Wykonano nakłucie lędźwiowe, uzyskując zapalny płyn mózgowo-rdzeniowy, jednak z posiewu bakterii nie wyhodowano. Zastosowano antybiotykoterapię z dobrym efektem – wskaźniki laboratoryjne poprawiły się. Pod koniec leczenia przeciwzapalnego ponownie pojawiły się napady padaczkowe w posta-

ci skłonów, które powtarzały się seriami kilka razy dziennie. W tym czasie widoczne było dalsze opóźnienie rozwoju psychomotorycznego. Pogłębiono diagnostykę neurologiczną o USG głowy, w którym nie stwierdzono odchyłań od normy, oraz badanie eeg, w którym stwierdzono zmiany napadowe uogólnione. Podstawowe badania laboratoryjne były w normie, dno oczu zaś prawidłowe. Zastosowano leczenie przeciwpadaczkowe, początkowo benzydowazepiny i fenobarbital, a wobec braku efektu kwas walproinowy. Po kilku tygodniach leczenie to okazało się nieskuteczne, wobec czego dołączono leki steroidowe, co również dało tylko przejściową poprawę. Stan neurologiczny dziecka nie zmieniał się – napady występowały nadal. W tym czasie wykonano badania w kierunku chorób metabolicznych, uzyskując wzrost poziomu kwasu mlekowego oraz kwasicy metabolicznej.

Biorąc pod uwagę możliwość choroby metabolicznej, po konsultacji telefonicznej w ramach screeningu selektywnego wysunięto podejrzenie deficytu biotynidazy. Dziecko skierowano do Poradni Zaburzeń Metabolicznych Centrum Zdrowia Dziecka (CZD), gdzie po wykonaniu badań specjalistycznych stwierdzono obniżenie poziomu biotynidazy do 0,14 nmol/min/ml, w profilu zaś kwasów organicznych w moczu wykryto bardzo silny sygnał kwasu 3-hydroksyizowalerialanowego i oksoglutarynowego oraz mały sygnał 3-metylokrotonyloglicyny, co potwierdziło rozpoznanie deficytu biotynidazy.

W leczeniu zastosowano preparat biotyny w tabletkach 5 mg, początkowo 4x dziennie. Wycofano się z leków przeciwpadaczkowych, dziecko zaczęło robić postępy w rozwoju. Pacjent jest pod stałą opieką Poradni Neurologicznej, Okulistycznej i Laryngologicznej. Obecnie rozwój psychoruchowy nie odbiega od normy. W badaniu okulistycznym 1 rok temu stwierdzono pogorszenie ostrości wzroku. Badanie autorefraktometryczne wykazało wadę wzroku obu oczu +3,0 Dsph. Po wyrównaniu jej szklami korekcyjnymi uzyskano prawidłową ostrość wzroku. Na dnie oczu nie stwierdzono zmian patologicznych.

Omówienie

Deficyt biotynidazy polega na zaburzeniu endogennej odtwarzania biotyny, która jest kofaktorem czterech karboksylaz w ustroju. Choroba charakteryzuje się heterogennością przebiegu i obrazu klinicznego.

Wczesne zidentyfikowanie wszystkich pacjentów obciążonych deficytem biotynidazy jest niezmiernie ważne. Znaczącą poprawę w przedobjawowym wykryciu różnych defektów metabolicznych uzyskano dzięki wprowadzeniu populacyjnych badań przesiewowych noworodków (4). Poszczególne kraje obejmują programami powszechnego noworodkowego screeningu od kilku do kilkudziesięciu różnych genetycznych chorób metabolicznych, w tym także deficyt biotynidazy (2,10,11). Podstawowe warunki wprowadzenia populacyjnych badań przesiewowych to względnie wysoka częstość występowania choroby, dostępność skutecznego leczenia oraz łatwa metoda badania diagnostycznego.

W chorobach metabolicznych nieuwzględnionych w populacyjnych badaniach przesiewowych wczesne rozpoznawanie polega na ograniczeniu screeningu do grup ryzyka, np. rodzeństwa probanta oraz osób chorych o podejrzanym symptomatologii. Takie badanie przesiewowe, w odróżnieniu od screeningu populacyjnego, nazywane jest screenieniem selektywnym (3). W Polsce od ponad 15 lat jest on prowadzony przez Klinikę Chorób Metabolicznych CZD (8).

Do 1994 r. ponad 8 mln noworodków na świecie poddano screeningowi, wykrywając 76 przypadków deficytu głębokiego i jednocześnie 6 przypadków deficytu częściowego (bezobjawowego) (11). Dotychczas w Polsce rozpoznano na drodze screeningu selektywnego głęboki deficyt biotynidazy u 15 dzieci i poprzez pilotażowy screening populacyjny częściowy deficyt biotynidazy u 1 dziecka (8,9, informacja ustna od dr Jolanty Sykut-Cegielskiej).

Częstość występowania głębokiego i częściowego deficytu biotynidazy w populacji polskiej nie odbiega od innych krajów, w których została oceniona na 1: 100000 (5,6,7,11).

Dość charakterystyczna wczesna symptomatologia deficytu biotynidazy (występowanie drgawek, utrata włosów, brwi i rzęs, hiperwentylacja i stridor krtaniowy, wysypki skórne), podostry lub przewlekły falisty przebieg, a także szybkie ustępowanie nawet zaawansowanych zmian chorobowych pod wpływem leczenia biotyną, pozwalają założyć, że dobrze zorganizowany i powszechnie dostępny screening selektywny może zastąpić populacyjne badania przesiewowe (8).

Reasumując, należy podkreślić, że nawet tak pozornie mało znaczący objaw jak wypadanie brwi i rzęs może być symptomem poważnego schorzenia. Przedstawiony przez nas przypadek może mieć znaczenie w poszerzeniu wiedzy na temat deficytu biotynidazy. Istotne jest również interdyscyplinarne działanie lekarzy pierwszego kontaktu, specjalistów pediatrów, okulistów, neurologów,

dermatologów i otolaryngologów w procesie diagnostyczno-lecznym.

PIŚMIENICTWO: 1. Brab M., Ramaekers V. T., Baumgartner E. R., Heimann G., Reim M.: *Juvenile optic neuropathy caused by Km variants of biotinidase*. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd*, 1992, 200 (3), 204-209. 2. Forman D. T., Bankson D. D., Highsmith W. E.: *Neonatal screening for biotinidase deficiency*. *Ann. Clin. Lab. Sci*, 1992, 22, 144-45. 3. Hoffman G. F.: *Selective screening for inborn errors of metabolism – past, present and future*. *Eur. J. Pediatr*, 1994, 153, 2-8. 4. Holtzman N. A.: *A new basis for genetic screening policy*. *New Horizons in Neonatal Screening*, red. J. -P. Farriaux, J. -L. Dhondt, Excerpta Medica, Amsterdam 1994, 3-13. 5. Moslinger D., Stockler-Ipsiroglu S., Scheibenreiter S., Tiefenthaler M., Muhl A., Seidl R., Strobl W., Plecko B., Suormala T., Baumgartner E. R.: *Clinical and neuropsychological outcome in 33 patients with biotinidase deficiency ascertained by nationwide newborn screening and family studies in Austria*. *Eur. J. Pediatr*, 2001, 160 (5), 277-282. 6. Norrgard K. J., Pomponio R. J., Hymes J., Wolf B.: *Mutations causing profound biotinidase deficiency in children ascertained by newborn screening in the United States occur at different frequencies than in symptomatic children*. *Pediatr. Res.*, 1999, 46 (1), 20-27. 7. Pomponio R. J., Coskun T., Demiroglu M., Tokatli A., Ozalp I., Huner G., Baykal T., Wolf B.: *Novel mutations cause biotinidase deficiency in Turkish children*. *J. Inher. Metab. Dis*, 2000, 23 (20), 120-128. 8. Pronicka E., Sykut-Cegielska J., Sawnor-Korszyńska D., Ługowska A., Gruszczyńska B., Tylek-Lemańska D.: *Wyniki pilotażowego badania w kierunku deficytu biotynidazy: za i przeciw wprowadzeniu skringu populacyjnego noworodków w Polsce*. *Pediatrica Polska*, 1996, 10, 851-855. 9. Sykut-Cegielska J., Pronicka E., Ługowska A., Sawnor-Korszyńska D., Kuczyński D.: *Deficyt biotynidazy – heterogenność obrazu klinicznego*. *Pediatrica Polska*, 1997, 2, 113-117. 10. Widhalm K.: *25 Jahre Österreichisches Screening-programm für angeborene Stoffwechselanomalien an der Universitätsklinik*. *Wien, Klin. Wochenschr*. 1992, 104, 510-513. 11. Wolf B.: *Disorders of biotin metabolism: the Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, red. C. R. Scriver, McGraw-Hill, New York 1995, 3151-3177. 12. Wolf B., Grier E., Allen J., Goodman I., Kien L.: *Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficiency*. *Clin. Chim. Acta*, 1983, 131, 273.

Praca wpłynęła do Redakcji 18.07.2002 r. (91).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Małgorzata Mrugacz
ul. J. Waszyngtona 17
15-247 Białystok