

(57)

# Deficyt biotynidazy a narząd wzroku

## Biotinidase deficiency and eye

Małgorzata Mrugacz, Alina Bakunowicz-Łazarczyk, Dorota Średzińska-Kita

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

**Summary:** Biotinidase deficiency is an autosomal recessive disorder depending on the deficiency of 4 biotin-containing carboxylases. This disease can lead to variety of neurologic, ophthalmologic and cutaneous symptoms, when untreated.

**Słowa kluczowe:** deficyt biotynidazy, oko.

**Key words:** biotinidase deficiency, eye.

Deficyt biotynidazy jest genetyczną chorobą metaboliczną, polegającą na niedoborze enzymu niezbędnego w procesie endogennego, cyklicznego odtwarzania biotyny w ustroju (16,17).

### Biotyna

Biotyna jest rozpuszczalną w wodzie witaminą, zwaną witaminą H. Stanowi cykliczną pochodną mocznika z doczepionym pierścieniem tiofenu. Z ośmiu różnych izomerów tylko D-biotyna wykazuje aktywność witaminy. Występuje obficie w drożdżach, wątrobie i nerkach. Działa ona jako grupa prostetyczna czterech endogennych karboksylaz: pirogronianowej, propionilo-CoA, β-metylokrotonylo-CoA oraz acetylo-CoA. Za ich pośrednictwem bierze udział w glukoneogenezie, przemianie aminokwasów i tłuszczów. Każda z karboksylaz jest syntetyzowana jako apoenzym, a następnie podlega dwuetapowemu biotynylowaniu. Część biotyny krąży w cyklu zamkniętym (19) (ryc. 1).

Biotynidaza jest enzymem, który odszczepia biotynę od biocytyny (ε-N-biotynyl-L-lys) i od biotynylowanych peptydów (11). Wynikiem niedoboru aktywności biotynidazy jest obniżenie stężenia biotyny w surowicy, a następnie zmniejszenie jej dostępności dla wyżej wymienionych karboksylaz.

### Dziedziczenie

Deficyt biotynidazy jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie. Wyzolowano i scharakteryzowano cDNA dla ludzkiej biotynidazy oraz zlokalizowano gen na chromosomie 3 (3p25) (2). Do tej pory stwierdzono występowanie 61 mutacji w trzech spośród czterech exonów i 1 mutację w intronie genu biotynidazy (4,11). Do najczęstszych mutacji należą: D444H, G98: d7i3, Q456H, T532M, natomiast do rzadziej występujących: V62M, R157H, A171T+D444H, C423W, D543H, L279W, N172S, V109G, 12236G-A (8,9,10,12).

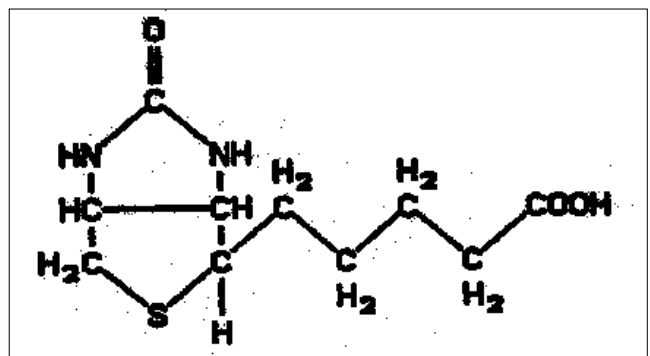
### Objawy i przebieg choroby

Niedobór biotyny w tzw. późnej postaci niedoboru karboksylaz biotynozależnych (late-onset multiple carboxylase deficiency – LMCD) charakteryzuje się heterogennością objawów. Już sam początek objawów, choć zwykle występuje w 3., 4. miesiącu życia, nierzadko ujawnia się wcześniej – w okresie noworodkowym (5) bądź też dopiero w wieku kilku czy kilkunastu lat (17,14). Podobnie

jak początek, ostry lub podstępny, przebieg choroby może być szybko postępujący lub powolny z okresami remisji (17). Prawdopodobna jest, przynajmniej w pewnym stopniu, zależność od uwarunkowań zewnętrznych (dieta z różną zawartością biotyny, biegunki, stosowanie antybiotyków) (6).

Dominujące objawy charakterystyczne dla deficytu biotynidazy to zaburzenia neurologiczne, okulistyczne i dermatologiczne. Wśród objawów neurologicznych należy wymienić: drgawki oporne na leczenie, hipotonię, ataksję, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, postępujące niedowłady, postępujące zaburzenia równowagi, aż do utraty chodzenia (14,17). Objawy okulistyczne dotyczą ponad połowy pacjentów i najczęściej występują w postaci zaniku nerwu wzrokowego i zapalenia spojówki i rogówki. Z innych odchyłeń należy wymienić: zaburzenia widzenia, ruchomość gałek ocznych, zmiany barwnikowe siatkówki i nierówność źrenic (15). Można podejrzewać deficyt biotynidazy u dzieci z obustronną neuropatią nerwu wzrokowego o nieznaną etiologię, szczególnie gdy towarzyszą jej zaburzenia chodu (13). Objawy dermatologiczne to głównie: wypadanie włosów, brwi i rzęs, wysypki skórne, grzybice i zapalenie łojotokowe skóry. U chorych dzieci występują ponadto nawracające infekcje dróg oddechowych, w tym zapalenie krtani, bezdech i niedostuch (5,6,17).

Wyniki badań biochemicznych, takie jak: kwasica metaboliczna, hiperamonemia, charakterystyczny profil kwasów organicznych w moczu (bardzo silny sygnał kwasu 3-hydroksyzowalerianowego, 3-metylocytrynowego i 3-metylkrotonylolicyny) mogą potwierdzać



Ryc. 1. Wór strukturalny biotyny.

Fig. 1. Structural formula of the biotin.

niedobór biotynidazy, ale nierzadko mieszczą się w granicach wartości prawidłowych, jeśli nie nastąpiła jeszcze dekompensacja metaboliczna (1).

### Rozpoznanie i leczenie

Aby ustalić rozpoznanie, konieczne jest oznaczenie aktywności biotynidazy. Obecnie badanie wykonuje się metodą kolorymetryczną półilościową z materiału pochodzącego z wysuszonej kropli krwi pobranej na bibułę Whatmana oraz metodą ilościową z surowicy krwi dziecka (3,20). W przypadku podejrzenia deficytu biotynidazy należy skontaktować się z Kliniką Chorób Metabolicznych CZD oraz przesłać porcję moczu i suchą kroplę krwi pobraną na bibułę przesiewową. Jeśli jednak wyżej wymienione badania nie są dostępne i stan dziecka jest ciężki i pogarsza się, a wywiad i obraz kliniczny mogą sugerować deficyt biotynidazy, należy zastosować biotynę w dawkach farmakologicznych. Jeśli próba przyniesie poprawę stanu klinicznego, można rozpoznać chorobę *ex iuvantibus*.

Przyjmuje się, że do rozpoznania częściowego deficytu biotynidazy upoważnia aktywność enzymu mieszcząca się w granicach 10-30% wartości prawidłowych, a do głębokiego, tj. całkowitego niedoboru enzymu – aktywność nieprzekraczająca 10% średniej normy (6,24-11,75 nmol/min/ml) (16). U dzieci z częściowym deficytem obserwuje się podobne objawy jak przy deficycie całkowitym, aczkolwiek obraz kliniczny jest u nich zwykle skąpoobjawowy i łagodny, a nierzadko przebieg jest bezobjawowy przez kilka czy kilkanaście lat (14). Na podstawie przeprowadzonych badań prospektywnych wykazano, że u dzieci z częściowym deficytem biotynidazy wykrytym metodą screeningu populacyjnego mogą występować objawy charakterystyczne dla deficytu głębokiego (18). Niektórzy autorzy zalecają z tego powodu suplementację biotyną również dzieci z częściowym deficytem biotynidazy. Jest to jednak sprawa dyskusyjna, zwłaszcza wobec obserwowanych powikłań w postaci zaniku nerwów wzrokowych i niedosłuchu. Nie zostało dotychczas wyjaśnione, czy są to powikłania choroby, czy leczenia farmakologicznymi dawkami biotyny, które prowadzi do powstania dużych ilości substancji mającej prawdopodobnie działanie toksyczne, tzw. biocytyny (7).

W związku z powyższym obecnie w leczeniu deficytu biotynidazy zaleca się raczej stosowanie niższych dawek biotyny (ok. 5 mg/kg mc dziennie) oraz poza kontrolą metaboliczną systematyczną kontrolę okulistyczną i audiologiczną. Niezwykle istotne jest jednak wczesne ustalenie rozpoznania i zastosowanie suplementacji biotyną, co zapobiega nieodwracalnemu uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego.

**PIŚMIENNICTWO:** 1. Baumgartner E. R.: *Biotinidase deficiency: a cause of subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh-syndrome). Report of a case with lethal outcome.* *Pediatr. Res.*, 1989, 26,

260-266. 2. Cole H.: *Localisation of serum biotinidase (BTD) to human chromosome 3 in band p25.* *Genomics*, 1994, 22, 662-663. 3. Heard G. S., Secor Mc Voy J. R., Wolf B.: *A screening method for biotinidase deficiency in newborns.* *Clin. Chim. Acta*, 1984, 30, 125-128. 4. Hymes J., Stanley C. M., Wolf B.: *Mutations in BDT causing biotinidase deficiency.* *Hum. Mutat.*, 2001, 18 (5), 375-381. 5. Kalayci O.: *Infantile spasms as the initial symptom of biotinidase deficiency.* *J. Pediatr.*, 1994, 124, 103-104. 6. Lara E. B.: *Biotinidase deficiency in black children.* *J. Pediatr.*, 1990, 116, 750-751. 7. Lott I. T.: *Cerebral metabolic change after treatment in biotinidase deficiency.* *J. Inherit. Metab. Dis.*, 1993, 16, 399-401. 8. Muhl A., Moslinger D., Item C. B., Stockler-Ipsiroglu S.: *Molecular characterization of 34 patients with biotinidase deficiency ascertained by newborn screening and family investigation.* *Eur. J. Hum. Genet.*, 2001, 9 (4), 237-243. 9. 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. 10. Norrgard K. J., Pomponio R. J., Swango K. L., Hymes J., Reynolds T., Buck G. A., Wolf B.: *Double mutation (A171T and D444H) is a common cause of profound biotinidase deficiency in children ascertained by newborn screening in the United States.* *Mutations in brief no. 128.* Online. *Hum. Mut.*, 1998, 11 (5), 410. 11. Pomponio R. J.: *Mutational hotspot in the human biotinidase gene causes profound biotinidase deficiency.* *Nat. Genet.*, 1995, 11, 96-98. 12. Pomponio R. J., Coskun T., Demirkol M., Tokatlı A., Ozalp I., Huner G., Baykal T., Wolf B.: *Novel mutations cause biotinidase deficiency in Turkish children.* *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2000, 23 (2), 120-128. 13. Rahman S., Standing S., Dalton R. N., Pike M. G.: *Late presentation of biotinidase deficiency with acute visual loss and gait disturbance.* *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1997, 39 (12), 830-831. 14. Ramaekers V. Th.: *Recovery from neurological deficits following biotin treatment in a biotinidase Km variant.* *Neuropediatrics*, 1993, 24, 98-102. 15. Salbert B. A., Astruc J., Wolf B.: *Ophthalmologic findings in biotinidase deficiency.* *Ophthalmologica*, 1993, 206, 177-181. 16. Suormala T. M.: *Comparison of patients with complete and partial biotinidase deficiency: biochemical studies.* *J. Inherit. Metab. Dis.*, 1990, 13, 76-92. 17. Sutherland S. J.: *Screening for biotinidase deficiency in children with unexplained neurologic and developmental abnormalities.* *Clin. Pediatr.*, 1991, 30, 81-95. 18. Voy J. R.: *Partial biotinidase deficiency: clinical and biochemical features.* *J. Pediatr.*, 1990, 116, 78-83. 19. 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. 20. Wolf B.: *Enzymatic assays in biotin-dependent disorders.* *J. Inherit. Metab. Dis.*, 1985, 8, 46-50.

Praca wpłynęła do Redakcji 05.04.2002 r. (90).

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