

Е. К. Филипович<sup>1</sup>, О. Л. Зобикова<sup>2</sup>, А. В. Зиновик<sup>2</sup>,  
В. А. Прилуцкая<sup>1</sup>, В. А. Редута<sup>3</sup>, Т. В. Козорез<sup>2</sup>

## НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА БИОТИНИДАЗЫ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»<sup>2</sup>,  
ГУ «Республиканский научно-практический центр оториноларингологии»<sup>3</sup>

Врожденный дефицит биотинидазы является редким врожденным нарушением метаболизма, которое чаще всего проявляется у новорожденных и детей раннего возраста. Так как активность фермента в нервной ткани низкая, она наиболее чувствительна и уязвима, что проявляется в первую очередь мышечной гипотонией, судорогами, атаксией, а также дермальными нарушениями. Клинически выделяют две формы дефицита биотинидазы, которые определяются остаточной активностью фермента: ранняя (глубокий дефицит), поздняя (частичный). Ведущими лабораторными тестами являются выявление у пациента метаболического ацидоза, исследование мочи на органические кислоты, низкая активность фермента, гипераммониемия, выявление мутаций при секвенировании гена BTD. Проанализированы особенности соматического статуса и неврологических нарушений при дефиците биотинидазы на примере клинического случая и обзора литературы. Ранняя диагностика и назначение терапии биотином играют важную роль в предотвращении прогрессирования заболевания и клинических признаков.

**Ключевые слова:** дети, дефицит биотинидазы, неврологические нарушения, биотин.

Е. К. Filipovich, O. L. Zobikova, A. V. Zinovich,  
V. A. Prylutskaya, V. A. Reduto, T. V. Kozorez

## NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF BIOTINIDASE DEFICIENCY (CLINICAL CASE)

Congenital deficiency of biotinidase is a rare congenital metabolic disorder that most often occurs in newborns and young children. Since the activity of the enzyme in the nervous tissue is low, it is the most sensitive and vulnerable, which is manifested primarily by muscle hypotension, convulsions, ataxia, and dermal disorders. Clinically, there are two forms of biotinidase deficiency, which are determined by the residual activity of the enzyme: early (deep deficiency), late (partial). The leading laboratory tests are the detection of metabolic acidosis in the patient, the study of urine for organic acids, low enzyme activity, hyperammonemia, and the detection of mutations in the sequencing of the BTD gene. The features of neurological disorders in biotinidase deficiency are analyzed on the example of a clinical case and a review of the literature. Early diagnosis and administration of biotin therapy play an important role in preventing disease progression and clinical signs.

**Key words:** children, biotinidase deficiency, neurological disorders, biotin.

Врожденные нарушения метаболизма представляют собой значительную группу моногенных заболеваний, суммарная частота которых оценивается 1 на 3–5 тысяч живых новорож-

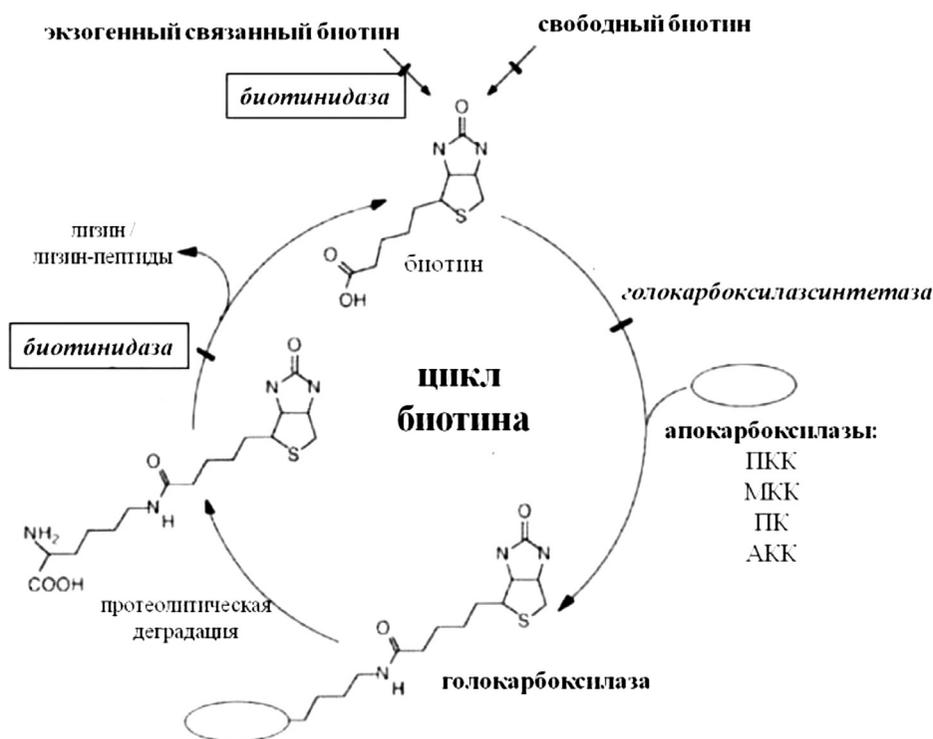
денных [1]. В большинстве случаев наследственные болезни обмена (НБО) протекают с поражением нервной системы. Своевременная диагностика и коррекция, позволяющие полностью или час-

точно нивелировать патологические симптомы, имеют решающее значение в предупреждении возникновения психоневрологических нарушений и отставания в развитии ребенка. Приоритетную роль в диагностике врожденных нарушений метаболизма играют биохимические и молекулярно-генетические методы исследования. Однако, недостаточная настороженность со стороны специалистов в виду редкой встречаемости отдельных нозологий приводит к несвоевременному направлению на медико-генетическое обследование. Диагностические ошибки могут быть также связаны с наличием сочетанного воздействия неблагоприятных перинатальных факторов, имеющимися возрастными особенностями соматического и неврологического статуса, коморбидными состояниями, с вовлечением в патологический процесс других органов и систем, отсутствия специфических клинических маркеров и т. д. Манифестация клинических проявлений уже на ранних этапах жизни, прогрессирующее течение, приводящее к выраженным дезадаптации и нарушениям жизнедеятельности вплоть до тяжелой степени утраты здоровья определяют актуальность проблемы для врачей-специалистов педиатрического профиля.

Биотин является водорастворимым витамином группы В (витамин В7), в небольшом количестве он поступает в организм с пищей либо образуется кишечным микробиомом. Являясь коферментом четырех карбоксилаз, он играет значимую роль в клеточном метаболизме.

Описаны два наследственных заболевания, обусловленных нарушением метаболизма биотина: дефицит голокарбоксилазсинтетазы (ГКС) и недостаточность биотинидазы. Оба проявляются множественным дефицитом карбоксилаз. Основная функция ГКС в связывании свободного биотина с четырьмя неактивными апокарбоксилазами для получения активных голокарбоксилаз (ХК). Роль биотинидазы заключается в высвобождении свободного биотина из эндо-/экзогенных биотинсодержащих протеинов, тем самым обеспечивается рециркуляция биотина и поддержание его свободного пула в тканях в относительном постоянстве (рис. 1) [8].

Дефицит биотина приводит к недостаточной продукции четырёх биотин-зависимых карбоксилаз: пропионил-СоА-карбоксилазы, метилкротонил-СоА-карбоксилазы, пируват карбоксилазы, ацетил-СоА-карбоксилазы, приводящие к нарушениям глюконеогенеза, синтеза жирных кислот и мета-



ПКК: пропионил-СоА-карбоксилаза, МКК: Метилкротонил-СоА-карбоксилаза, ПК: пируват карбоксилаза, АКК: ацетил-СоА-карбоксилаза

Рисунок 1. Цикл биотина (иллюстрация выполнена с использованием рисунка из книги Fernandes J. и соавт. [8])



кой, в виде судорог, в ряде случаев первично определяется мышечная гипотония. Кроме того, у пациентов могут отмечаться нарушения ритма дыхания в виде ларингеального стридора, апное, эпизодов гипервентиляции. Дерматологические нарушения, проявляются себореей, атопическим дерматитом, алопецией. При длительном течении, в случае отсутствия патогенетической терапии, развивается нейросенсорная тугоухость и атрофия зрительных нервов.

Поздняя форма дефицита биотинидазы долгое время может находиться в латентной фазе без клинических проявлений. Манифестация происходит, как правило, на высоте инфекционных заболеваний, либо после оперативных вмешательств. Клинические симптомы менее четкие, включают задержку физического (реже психического) развития, мышечную слабость, атаксию, снижение слуха, зрительные нарушения (скотомы, атрофия зрительных нервов).

Лабораторными тестами для диагностики недостаточности биотинидазы являются:

- определение кислотно-основного состояния крови (метаболический ацидоз);
- исследование мочи на органические кислоты (3-гидроксиизовалериановой, 3-метилкротоновой, пропионовой, 3-гидроксипропионовой, 3-окси-2-метилмасляной, 3-метил-кротонилглицина; в некоторых случаях возможно повышенное содержание только 3-гидроксиизовалериановой кислоты);
- исследование уровня аммиака (гипераммонимия);
- исследование активности биотинидазы (низкая активность фермента);
- секвенирование гена BTD (выявление мутаций).

Дефицит биотинидазы имеет хороший прогноз, если оказание медицинской помощи с постоянным применением терапия биотином начинается на ранней стадии заболевания. С учетом типа наследования патологии, риск повторного рождения ребенка с дефицитом биотинидазы у одних партнеров составляет 25 % в каждой беременности.

В качестве клинического примера представим собственное наблюдение с дефицитом биотинидазы. Пациент Т. – девочка, четвертый ребенок в семье, от 5 родов, анамнез по беременности и родам неотягощен. Показатели

физического развития при рождении: масса тела – 4200,0 гр, длина тела – 54,0 см, окружность головы – 34,0 см. На первом году жизни девочка росла и развивалась в соответствии с возрастной нормой. Из перенесённых заболеваний отмечены неонатальная желтуха, транзиторная гипогликемия в неонатальном периоде (2,1 ммоль/л), ОРВИ. В возрасте 1 года 4 месяцев, обратились с жалобами на шумное учащённое дыхание, регресс психомоторных навыков: появилась «шаткость» походки, в последующем девочка перестала самостоятельно ходить и говорить.

Из анамнеза известно, что у девочки в возрасте 1 года 3 месяцев, на фоне вирусной инфекции и высокой температуры появились тонико-клонические судороги (однократно), после развился ларингеальный стридор. На рентгенограмме органов грудной клетки была установлена картина обструктивного бронхита. Первично ребенок получал лечение на амбулаторном этапе в течение 7 дней (амоксиклав, амбровикс, ингаляции пульмомент-комби, преднизолон в/м). В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии девочка направлена в стационар. В динамике терапия ларинготрахеита была безуспешна, что позволило заподозрить неинфекционный механизм возникновения стридора. Постепенно нарастала мышечная слабость с регрессом моторных навыков и обеднением словарного запаса. Дневной сон за 3 недели болезни увеличился до 5 раз в сутки.

При осмотре ребёнка показатели физического развития ребенка соответствовали средним значениям: масса тела 10 кг, рост – 82 см, окружность головы 47 см. Волосы, брови, ресницы белые, тонкие, редкие. На кожных покровах ягодиц определялись признаки дерматита, осложненного кандидозной инфекцией, в уголках рта – ангулярного хейлита. Тургор тканей снижен. Дыхание шумное с затруднённым вдохом и участием вспомогательной мускулатуры (втяжение межреберий, западение грудины), при аускультации дыхание жёсткое, проводится симметрично по всем полям, хрипы не выслушиваются. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. При пальпации печень увеличена (+2,5–3,0 см), селезёнка +1 см. Стул и мочеиспускание без особенностей.

Неврологический статус: глазные щели симметричные, движения глазных яблок сохранены

в полном объеме, зрачки равновеликие, взгляд фиксирует, сосредоточение снижено, за предметом прослеживает непостоянно. Глотание не нарушено. Язык в полости рта по средней линии. Улыбается. Лепечет. Манипулирует игрушкой. Отмечается выраженная неловкость при захвате предметов, неустойчивость в вертикальном положении. Ползает на четвереньках неуверенно. Определяется диффузная мышечная гипотония с сохранёнными сухожильно-периостальные рефлексами. Наблюдается регресс навыков: девочка перестала самостоятельно передвигаться, не стоит, не ходит.

По результатам общих клинических анализов крови и мочи отклонений показателей от нормы не диагностировано. При биохимическом исследовании образцов крови установлен повышенный уровень щелочной фосфатазы 912 Ед/л (норма до 727). Показатели кислотно-основного состояния (КОС) крови свидетельствовали в пользу метаболического ацидоза: рН капиллярной крови 7,36 (норма 7,37–7,45), СВЕ  $-12,4$  ммоль/л ( $0 \pm 2,3$ ); рСО<sub>2</sub> 19,5 (35–45); рО<sub>2</sub> 50,5 (83–108); SO<sub>2</sub> 85,1 % (94–100 %); сНСО<sub>3</sub> 14,6 (22,2–27,9), лактат 4,9 (норма 0,9–1,8). По данным электроэнцефалограммы определялась дизритмия с диффузной тета-волновой активностью амплитудой до 150 мкВ. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) установлены гепатомегалия, спленомегалия, диффузные изменения в тканях тимуса, гипоплазия тимуса. По результатам эхокардиографии диагностированы трикуспидальная регургитация 2 степени, дополнительная хорда в полости левого желудочка. Проведенная магнитно-резонансная томография головного мозга установила умеренное расширение субарахноидальных пространств конвексимальной поверхности головного мозга.

В клинической (генетической) лаборатории ГУ РНПЦ «Мать и дитя» выполнено определение уровней аминокислот, ацилкарнитинов из образцов сухих пятен крови. Установлено повышенное содержание 3-гидроксиизовалерилкарнитина 0,946 мкмоль/л (0,068–0,328), значительное снижение активности биотинидазы 4 Ед (норма  $\geq 50$  Ед).

На основании клинической картины и данных лабораторных исследований выставлен диагноз: наследственное заболевание обмена веществ – дефицит биотинидазы.

Коррекция лактат-ацидоза проводилась путем инфузионной терапии, пероральным приемом щелочных растворов. На фоне лечения уменьшились проявления стридора и мышечной слабости. Затем был начат прием биотина в дозе 15 мг/сутки, что в течение первых трех суток привело к окончательной нормализации показателей КОС крови.

Ребёнок выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. Продолжен ежедневный прием биотина и наблюдение по месту жительства. При катамнестическом наблюдении через 10 месяцев в возрасте 2 лет 2 месяцев состояние ребёнка с положительной динамикой. Девочка активная, в моторном развитии не отстаёт, судороги не повторялись.

В данном наблюдении вовремя заподозрить дефицит биотинидазы помогли характерные для данного заболевания симптомы: острое начало, приступ генерализованных судорог в дебюте, мышечная гипотония, регресс психомоторного развития, дыхательные и дерматологические нарушения, сохраняющийся лактат-ацидоз в крови.

Наличие у пациента неврологических проявлений, особенно судорог, резистентных к терапии, в сочетании с нарушениями психомоторного развития и дерматологическими поражениями свидетельствует о потенциальной вероятности наследственной болезни обмена, в том числе, недостаточности биотинидазы. Настороженность врача-невролога или врача-педиатра в отношении вероятности наследственного нарушения обмена позволяет программу диагностики дополнить своевременным исследованием показателей КОС, консультацией врача-генетика, определением уровней аминокислот, ацилкарнитинов и активности биотинидазы. Применение специфической терапии биотином приводит к регрессу неврологических расстройств, восстановлению кислотно-основного равновесия и снижению уровня органических кислот в моче. Определение активности фермента в семьях высокого риска по недостаточности биотинидазы позволяет проводить превентивную терапию еще на доклинической стадии заболевания, основываясь на результатах скрининга. Опыт стран, в которых проводится неонатальный скрининг недостаточности биотинидазы [6], обосновывает целесообразность рассмотрения возможности его проведения в Беларуси.

### Литература

1. Михайлова, С. В., Захарова Е. Ю., Ильина Е. С., Петрухин А. С. Диагностика и лечение недостаточности биотинидазы у детей раннего возраста // Лечащий врач. – 2005. – № 6. – С. 79–82.
2. *Biotinidase Deficiency and BTD*. – Access of mode: [http://www.arup.utah.edu/database/BTD/BTD\\_welcome.php](http://www.arup.utah.edu/database/BTD/BTD_welcome.php). – Date of access: 11.12.2021.
3. Canda, E., Kalkan Uçar S., Çoker M. Biotinidase deficiency: prevalence, impact and management strategies // Pediatric health, medicine and therapeutics. – 2020. – Vol. 11. – P. 127–133.
4. Hymes, J., Stanley C. M., Wolf B. Mutations in BTD causing biotinidase deficiency // Human mutation. – 2001. – Vol. 200. – P. 375–381.
5. Orphanet (2011) Holocarboxylase synthetase deficiency. Orphanet. – Access of mode: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC>. – Date of access: 10.05.2021.
6. Porta, F., Pagliardini V., Celestino I., Pavanello E., Pagliardini S., Guardamagna O., Ponzzone A., Spada M. Neonatal screening for biotinidase deficiency: A 30-year single center experience // Molecular Genetics and Metabolism Reports. – 2017. – Vol. 13. – P. 80–82.
7. Wolf, B., Spencer R., Gleason A. T. Hearing loss in common in symptomatic children with profound biotinidase deficiency // Journal of pediatrics. – 2002. – Vol. 140. – P. 242–246.
8. Wolf, B. B. Disorders of biotin metabolism. In: Scriver C. R., Beaudet A. L., Sly W. S., Valle D., editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. – New York: McGraw-Hill, 2001. – P. 3935–3962.

### References

1. *Mikhaylova, S. V., Zakharova E. Yu., Il'ina E. S., Petrukhin A. S. Diagnostika i lechenie nedostatochnosti biotinidazy u detey rannego vozrasta // Lechashchiy vrach. – 2005. – № 6. – P. 79–82.*
2. *Biotinidase Deficiency and BTD*. – Available at: [http://www.arup.utah.edu/database/BTD/BTD\\_welcome.php](http://www.arup.utah.edu/database/BTD/BTD_welcome.php) (accessed 11 December 2021).
3. Canda, E., Kalkan Uçar S., Çoker M. Biotinidase deficiency: prevalence, impact and management strategies // Pediatric health, medicine and therapeutics. – 2020. – Vol. 11. – P. 127–133.
4. Hymes, J., Stanley C. M., Wolf B. Mutations in BTD causing biotinidase deficiency // Human mutation. – 2001. – Vol. 200. – P. 375–381.
5. Orphanet (2011) Holocarboxylase synthetase deficiency. Orphanet. – Available at: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC> (accessed 10 May 2021).
6. Porta, F., Pagliardini V., Celestino I., Pavanello E., Pagliardini S., Guardamagna O., Ponzzone A., Spada M. Neonatal screening for biotinidase deficiency: A 30-year single center experience // Molecular Genetics and Metabolism Reports. – 2017. – Vol. 13. – P. 80–82.
7. Wolf, B., Spencer R., Gleason A. T. Hearing loss in common in symptomatic children with profound biotinidase deficiency // Journal of pediatrics. – 2002. – Vol. 140. – P. 242–246.
8. Wolf, B. B. Disorders of biotin metabolism. In: Scriver C. R., Beaudet A. L., Sly W. S., Valle D., editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. – New York: McGraw-Hill, 2001. – P. 3935–3962.

Поступила 06.04.2022 г.