

Deficiência de biotinidase: da triagem neonatal à confirmação diagnóstica e ao tratamento

Biotinidase deficiency: from neonatal screening to diagnostic confirmation and treatment

Rodrigo Rezende Arantes¹, Valéria de Melo Rodrigues², Rocksane de Carvalho Norton³,
Ana Lúcia Pimenta Starling³

DOI: 10.5935/2238-3182.20160057

RESUMO

A deficiência de biotinidase (DB) é doença autossômica recessiva, com incidência avaliada em 1/60.000 recém-nascidos vivos. Os pacientes nascem assintomáticos e podem, quando não identificados e tratados, apresentar, nos primeiros meses de vida ou em qualquer época da vida, alopecia, atraso no desenvolvimento, hipotonia muscular, crises epiléticas, *rash* cutâneo com descamação, ataxia, conjuntivite, deficiência auditiva, letargia, problemas respiratórios, anormalidades visuais, dificuldades de alimentação, coma, diarreia e predisposição às infecções cutâneas e sistêmicas. Por suas características clínicas e terapêuticas, a triagem para a DB foi incorporada ao Programa Nacional de Triagem Neonatal em 2013. Neste artigo são revistos os conceitos sobre essa enfermidade e apresentadas informações sobre a triagem em Minas Gerais.

Palavras-chave: Deficiência de Biotinidase; Biotinidase; Genética.

ABSTRACT

Biotinidase deficiency of (BD) is an autosomal recessive disease. The incidence of this disease is described as 1 / 60,000 live births. Patients are asymptomatic at birth, but may have clinical signs at the firsts months of life or at any age. When untreated the disease can manifest by: alopecia, developmental delay, muscular hypotonia, seizures, skin rash with desquamation, ataxia, conjunctivitis, hearing loss, lethargy, respiratory disease, visual abnormalities, feeding difficulties, coma, diarrhea and predisposition to cutaneous and systemic infections. For their clinical and therapeutic characteristics, screening for the DB was incorporated into the National Neonatal Screening Program in 2013. This article reviews the concepts of this disease and present information about the screening in Minas Gerais.

Key words: Biotinidase Deficiency; Biotinidase; Geneticis

INTRODUÇÃO

A biotina – vitamina B7 ou vitamina H – é vitamina do complexo B, hidrossolúvel, fundamental para a efetivação de processos metabólicos orgânicos como gliconeogênese, síntese de ácidos graxos e catabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada. Atua como coenzima das carboxilases humanas: piruvato-carboxilase, propionil-CoA carboxilase, β-metilcrotonil-Co-A carboxilase e acetil-CoA¹

A vitamina pode ser obtida pela ingestão de alimentos como fígado, leite, gema de ovo e carnes. A microbiota intestinal também parece exercer papel na manuten-

¹ Médico Pediatra, Geneticista. Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG, Hospital das Clínicas; Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares-Ebserh. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Médica Pediatra. Professora Adjunta. UFMG, Faculdade de Medicina-FM, Departamento de Pediatria – PED; Pesquisadora Associada, UFMG, FM, Núcleo de Pesquisa e Apoio Diagnóstico-NUPAD. Belo Horizonte, MG – Brasil.

³ Médica Pediatra. Professora Associada. UFMG/FM/PED. Pesquisadora Associada UFMG/FM/NUPAD. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Instituição:
Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Núcleo de Pesquisa e Apoio Diagnóstico-NUPAD.
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Ana Lúcia Pimenta Starling
E-mail: alstarling@medicina.ufmg.br

ção das concentrações da vitamina, que são, ainda, supridas pela reciclagem da biotina, após utilização pelo organismo.

As necessidades diárias estimadas de biotina variam de acordo com a idade e vão desde 5 mcg para lactentes até o máximo de 30 mcg para gestantes e 35 mcg para lactantes.¹

A biotina só é absorvida pelo intestino na forma livre, obtida, em sua maior parte, pela ação da biotinidase, enzima que também participa na reciclagem orgânica da vitamina.

Existem dois defeitos do ciclo das carboxilases que respondem ao uso de biotina¹:

1. **deficiência de biotinidase:** é defeito do metabolismo da biotina, decorrente da deficiência da enzima biotinidase e conhecido como deficiência múltipla de carboxilase juvenil. Os achados clínicos incluem convulsões, hipotonia, ataxia, problemas respiratórios, surdez, atrofia de nervo ótico, lesões de pele, alopecia, atraso do desenvolvimento e suscetibilidade a infecções, provavelmente por anormalidades da resposta imunológica;
2. **deficiência de holocarboxilase sintetase:** é defeito da biotilação, conhecido como deficiência múltipla de carboxilase precoce (neonatal), que se manifesta por dificuldades alimentares e respiratórias, lesões de pele, hipotonia, convulsões, atraso do desenvolvimento e coma.

A deficiência de biotinidase (DB) é doença autossômica recessiva, sendo a consanguinidade reconhecida em aproximadamente 20% dos casos. A incidência da deficiência combinada (profunda e parcial) da doença varia de acordo com a população avaliada, sendo descrita, em geral, como de 1/60.000 recém-nascidos vivos²; para heterozigotos a prevalência estimada é de um para cada 123 indivíduos. Estudo-piloto conduzido pelo NUPAD/FM/UFMG, em Minas Gerais, entre 2007 e 2008, indicou incidência da DB combinada (forma parcial e forma profunda) de 1/22 mil recém-nascidos vivos.³

O gene humano da biotinidase (BTD: 609019) está mapeado no braço curto do cromossomo 3 (3p25). Atualmente, são reconhecidas mais de 200 mutações associadas à DB.

Além da doença hereditária, congênita, a deficiência de biotina pode ser resultante de desvios na alimentação – ingestão de grandes quantidades de clara de ovo crua, rica em avidina, proteína que dimi-

nui a biodisponibilidade de biotina-, uso prolongado de nutrição parenteral total, sem reposição adequada ou, ainda, pelo uso de medicamentos como carbamazepina, fenitoína, primidona e alguns antibióticos.

De forma ainda mais rara, pode ocorrer deficiência com o decréscimo de uma proteína que tem importante papel na homeostase da biotina: a *sodium-dependent mult-vitamin transporter* (SMVT), que atua no transporte da biotina livre no intestino, fígado, tecidos periféricos e na reabsorção renal.

DIAGNÓSTICO

O exame realizado durante a triagem neonatal determina, pelo método colorimétrico, a atividade semiquantitativa da biotinidase, em amostra de sangue seco, por meio da verificação da capacidade de liberação do substrato artificial N-biotinil p-amino-benzoato (BPABA). Outros métodos, que usam como substrato natural a biocitina e/ou a biotina-6-amido-quinolina, também podem ser utilizados.

Caso o recém-nascido apresente dois exames alterados, deve ser encaminhado para consulta médica e realização de dosagem sérica, quantitativa, da atividade enzimática, confirmatória da doença. As Tabelas 1 e 2 apresentam os valores de referência para as dosagens das atividades enzimáticas semiquantitativas e quantitativas para a triagem neonatal e diagnóstico da deficiência, respectivamente.

Tabela 1 - Valores de referência para a dosagem da atividade enzimática semiquantitativa, no teste de triagem neonatal

Classificação	Valor de Referência (nmol/min/dL)
Normal	> 60 nmol/min/dL
Alterado	< 60 nmol/min/dL

Tabela 2 - Valores de referência para a dosagem da atividade enzimática quantitativa, confirmatória da DB

Classificação	Valor de Referência (nmol/min/mL)
Normal	5,2 – 9,3
Heterozigose*	2,2 – 5,1
Deficiência Parcial	0,8 – 2,1
Deficiência Profunda	< 0,8

*Neste caso, em heterozigose, o paciente tem uma mutação para a doença, sendo portador, não doente.

O uso da biotina não interfere na concentração sérica da biotinidase, cuja atividade está correlacio-

nada a vários fatores, incluindo idade, sexo e capacidade de síntese de proteína hepática. O estudo molecular determina as mutações envolvidas, sendo as mais frequentemente associadas à deficiência profunda nos Estados Unidos a Q456H e a dupla mutação A171T e D444H¹.

Diagnóstico diferencial

O principal diagnóstico diferencial da DB é a deficiência de holocarboxilase sintetase (HCS), que é um raro erro inato do metabolismo. A deficiência de HCS é confirmada pela dosagem da enzima em cultura de fibroblastos de pele.

Outros possíveis diagnósticos diferenciais são: deficiência isolada de carboxilase (que não responde ao tratamento com biotina), crianças em uso crônico de alimentação parenteral sem suplementação de biotina ou em uso crônico de dietas contendo escassa quantidade da vitamina.

CLASSIFICAÇÃO

Deficiência profunda de biotinidase (DPB)

A DPB ocorre quando a atividade enzimática é inferior a 10% da média considerada normal. Sintomas e sinais podem surgir entre o segundo e o quinto meses de vida. Em geral, os sintomas só aparecem após a depleção dos estoques de biotina acumulados durante a vida intrauterina. Há casos confirmados de aparecimento precoce, na primeira semana de vida, e casos de aparecimento tardio, na adolescência. Muitas crianças, não tratadas precocemente, desenvolvem atraso no desenvolvimento, perda ou deficiência auditiva, problemas visuais, incluindo atrofia óptica, condições que, normalmente, não são reversíveis com o uso da biotina.

Deficiência parcial de biotinidase (DPaB)

A deficiência de biotinidase é denominada parcial quando a atividade enzimática situa-se entre 10 e 30% da média considerada normal. Esses pacientes, diagnosticados a partir do teste de triagem neonatal, podem permanecer assintomáticos mesmo sem tra-

tamento, mas, na maioria das vezes, em situações de estresse, como infecções, podem desenvolver sinais e sintomas da doença

Casos assintomáticos

Há várias referências na literatura sobre casos de DB identificados na idade adulta ou acompanhados até essa faixa etária que permanecem assintomáticos, sugerindo que possa haver suficiente atividade enzimática residual. Há fatores relacionados a diferenças dietéticas ou fatores epigenéticos que poderiam proteger alguns indivíduos assintomáticos. No entanto, os fatores que precipitam sintomas em indivíduos com DB assintomáticos são desconhecidos e os sintomas podem aparecer em qualquer idade.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A expressão clínica da DB é variável. A idade de início dos sintomas varia de poucos dias a muitos anos, tendo como média três a cinco meses, mas podendo ser superior a 10 anos de idade.¹

As manifestações clínicas incluem: alopecia, atraso no desenvolvimento, hipotonia muscular, crises epiléticas, *rash* cutâneo com descamação, infecções de pele, ataxia, conjuntivite, deficiência auditiva, letargia, problemas respiratórios, anormalidades visuais, dificuldades de alimentação, coma, diarreia e infecções fúngicas. Os achados menos frequentes, vistos em menos de 10% dos afetados, são hepatomegalia, esplenomegalia e problemas de linguagem. Em pacientes adultos são descritos também sonolência, alucinações e parestesias. As frequências das manifestações clínicas mais comuns estão relacionadas na Tabela 3.

TRATAMENTO

O tratamento da DB é realizado pela administração oral de biotina em doses de 5 a 30 mg/dia, independentemente do peso ou da idade.¹

A biotina deve ser administrada em sua fórmula sólida, em cápsulas ou comprimidos, uma vez que as soluções são instáveis e não garantem a adequação das dosagens. Para lactentes e crianças peque-

nas, recomenda-se que a cápsula seja destravada e o conteúdo seja misturado em pequena quantidade de água ou leite, imediatamente antes de ser ministrado.

Tabela 3 - Frequências de manifestações clínicas e bioquímicas em crianças com deficiência de biotinidase

Porcentagem de crianças afetadas	Sintoma / Sinal/ Alteração laboratorial
>50	- Alopecia - Atraso do desenvolvimento - Hipotonia - Cetoacidose - Acidúria orgânica - Convulsões - <i>Rash</i> cutâneo/infecções
25 – 50	- Ataxia - Conjuntivite - Perda auditiva - Letargia - Hiperamonemia - Dificuldade respiratória - Alterações visuais
10 – 25	- Coma - Dificuldades alimentares - Infecções fúngicas
<10	- Hepatomegalia - Esplenomegalia - Alterações da fala

Adaptado de: Wolf B. Disorders of biotin metabolism: treatable neurological syndromes.⁴

TRIAGEM EM MINAS GERAIS

O Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais incorporou a triagem para deficiência de biotinidase em setembro de 2013. Já foram triados 796.000 recém-nascidos até o momento.

O tratamento e o acompanhamento são realizados no Ambulatório São Vicente do Hospital das Clínicas da UFMG/ EBSERH, com apoio do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da Faculdade de Medicina da UFMG.

REFERÊNCIAS

1. Wolf B. Disorders of biotin metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases. 8^o ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3935-62.
2. Wolf B. Biotinidase deficiency: new directions and practical concerns. *Curr Treat Options Neurol*. 2003 July; 5(4):321-8.
3. Lara MT, Gurgel-Giannetti J, Aguiar MJ, Ladeira RV, Carvalho NO, Del Castillo DM, Viana MB, Januario JN. High Incidence of Biotinidase Deficiency from a pilot newborn screening study in Minas Gerais, Brazil. *JIMD Rep*. 2015;24:103-7.
4. Wolf B. Disorders of biotin metabolism: treatable neurological syndromes. In: Rosenberg R, Prusiner SB, Di Mauro S, Barchi RL, Kunkel LM, editors. The Molecular and genetic basis of neurological disease. Stoneham, MA: Butterworth; 1993.