

# ZESPÓŁ KRÓTKIEGO JELITA JAKO PRZYCZYNA NIEDOBORU BIOTYNY

## SHORT BOWEL SYNDROME AS A CAUSE OF BIOTIN DEFICIENCY

Grażyna Sikorska-Wiśniewska, Wanda Bako, Anna Liberek,  
Magdalena Góra-Gębka, Maria Korzon

Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Onkologii Dziecięcej AM w Gdańsku

**Streszczenie:** Nabyty niedobór biotyny jest rzadko opisywany w piśmiennictwie; rozpoznawane są głównie przypadki deficytu biotynidazy jako jednostki uwarunkowanej genetycznie. W pracy przedstawiono dziecko z zespołem krótkiego jelita, u którego wystąpiły objawy neurologiczne i nawracająca kwasica metaboliczna spowodowane niedoborem witaminy H wywołanym rozległą resekcją jelita cienkiego. Objawy chorobowe ustąpiły pod wpływem leczenia biotyną.

**Słowa kluczowe:** niedobór biotyny, zespół krótkiego jelita, powikłania, dzieci

**Abstract:** *Acquired biotin deficiency is rarely reported in the literature. Usually genetically determined biotinidase deficiency is diagnosed.*

*The report concerns a child with short bowel syndrome in whom some neurological symptoms and repeated metabolic acidosis occurred. The pathological symptoms were caused by vast intestinal resection. The symptoms disappeared after biotin supplementation.*

**Key words:** *biotin deficiency, short bowel syndrome, consequences, children*

Niedobór **biotyny (wit. H)** jest schorzeniem rzadko opisywanym w piśmiennictwie ze względu na małą częstość występowania. Doniesienia kliniczne dotyczą z reguły pacjentów z genetycznie uwarunkowanym niedoborem **biotynidazy** – enzymu uczestniczącego w przemianach metabolicznych biotyny. Został on opisany w połowie lat 80.; zaburzenie to występuje w Polsce i na świecie z częstością około 1 : 100 000. Dotyczy to zarówno głębokiego, jak i częściowego deficytu biotynidazy (1). „Głęboki” niedobór oznacza obecność enzymu w ilości mniejszej niż 10% prawidłowej jego aktywności, a „częściowy” – 10 – 30% normy. Zróżnicowanie to wynika z obecności różnych mutacji genu warunkującego biosyntezę biotynidazy. Podział ten jest istotny z racji skrajnie różnej manifestacji klinicznej; deficyt częściowy przebiega zazwyczaj bezobjawowo. Niedobór biotynidazy jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie, spowodowaną błędem molekularnym genu zlokalizowanego na 3 chromosomie. Obraz kliniczny jest zróżnicowany; dominują objawy ze strony układu nerwowego (drgawki, padaczka, opóźnienie i degradacja rozwoju psychoruchowego, zaburzenia chodu i równowagi, niedowła-

dy kończyn, hypotonia, zaniki nerwów wzrokowych i zaburzenia widzenia, niedosłuch) i skóry (łysienie, wysypki sugerujące niedobór cynku, łojotokowe zapalenie skóry, zakażenie *Candida albicans*) (2-5). Objawy te mogą pojawić się w pierwszych miesiącach lub latach życia, czasem w wieku młodzieńczym (4). Początek choroby może być ostry lub objawy narastają stopniowo, w ciągu miesięcy; przebieg może być przewlekły z okresami remisji i zaostrzeń lub szybko postępujący (2). Rozpoznanie choroby, po uwzględnieniu objawów klinicznych, zwłaszcza neurologicznych, opiera się na wynikach badań laboratoryjnych. Najczęściej stwierdza się kwasicę metaboliczną, głównie mleczanową oraz hyperamonemię. W moczu występuje charakterystyczny profil kwasów organicznych, których obecność wykrywa się metodą GC-MS (chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią masową). Najbardziej typowe jest znacznie zwiększone wydalanie kwasu 3-hydroksyzowalerianowego, któremu może towarzyszyć obecność 3-metylokrotonyloglicyny, kwasu 3-metylocytrynowego oraz 3-hydroksypropionowego (2). Dla ustalenia ostatecznego rozpoznania niezbędne jest wykazanie obniżonej aktywności biotynidazy we krwi.

Leczenie biotyną prowadzi do szybkiego ustępowania objawów chorobowych z wyjątkiem ciężkiego, nieodwracalnego uszkodzenia układu nerwowego.

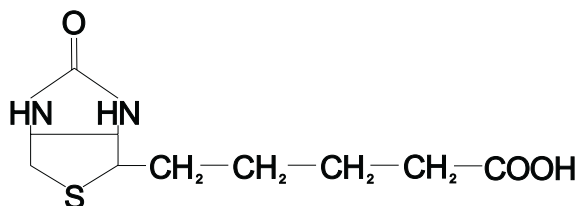
**Biotynidaza** jest enzymem odgrywającym istotną rolę w utrzymaniu odpowiedniego stężenia biotyny w surowicy krwi. Odszczepia wolną biotynę od peptydów powstających podczas degradacji 4 endogennych karboksylaz oraz od białek podawanych w diecie, uczestnicząc w ten sposób w jej wchłanianiu z przewodu pokarmowego. Ponadto bierze udział w transporcie biotyny we krwi i we wchłanianiu zwrotnym w nerkach (6). Biotynidaza obecna jest w większości tkanek, ale głównym jej źródłem jest wątroba; wykazano niedobór biotynidazy u pacjentów z masywnym uszkodzeniem tego narządu (7).

**Biotyna** jest witaminą rozpuszczalną w wodzie należącą do grupy witamin B. Wolna i związana z białkami biotyna znajduje się głównie w produktach zbożowych, drożdżach, orzechach, roślinach strączkowych, wątrobie, nerkach i żółtkach jaj. Surowe białko jaj zawiera awidynę – termolabilne białko wiążące biotynę i uniemożliwiające jej czynne wchłanianie z dwunastnicy i górnej części jelita cienkiego (8). Znaczną część zapotrzebowania człowieka na biotynę pokrywa jej synteza przez drobnoustroje jelitowe w okrężnicy (6). Świadczy o tym fakt wydalania biotyny z kałem w ilości około 6-krotnie większej od jej dobowego spożycia (8).

Cząsteczka biotyny składa się z moczniaka skondensowanego z pierścieniem tetrahydrotiofenowym posiadającym boczny łańcuch utworzony przez resztę kwasu walerianowego (9). Wzór strukturalny wit. H przedstawia się następująco (ryc. 1):

Biotyna pełni rolę koenzymu czterech karboksylaz, uczestnicząc w syntezie i metabolizmie kwasów tłuszczowych, glukoneogenezie oraz przemianach aminokwasów rozgałęzionych.

**Rycina 1.** Wzór strukturalny biotyny.



Do enzymów biotynozależnych występujących w organizmie człowieka zalicza się karboksylazę pirogronianową, karboksylazę acetylo-CoA, karboksylazę propionilo-CoA oraz karboksylazę  $\beta$ -metylokrotonyloCoA. Pierwsza z nich katalizuje przemianę pirogronianu do szczawiooctanu, uczestnicząc w szlaku metabolicznym glukoneogenezy. Zatem niedobór tego enzymu może prowadzić do kwasicy metabolicznej mleczanowej oraz zaburzeń regulacji glikemii.

Do niedoboru karboksylaz biotynozależnych prowadzą, obok wrodzonego deficytu biotynidazy, również różnorodne nabyte postaci deficytu biotyny. Mogą one wywoływać takie same objawy kliniczne jak zespoły wrodzone, niekiedy stwierdza się wyłącznie obniżoną aktywność karboksylaz biotynozależnych we krwi. Nabyte postaci niedoboru biotyny spotyka się u pacjentów poddanych długotrwałej terapii przeciwdrgawkowej, przewlekłe leczonych metodą całkowitego żywienia pozajelitowego, u osób z ciężkim niedożywieniem białkowo-kalorycznym, żywnością nieodpowiednią dietą, zwłaszcza zawierającą dużą ilość surowego białka jaj (10-13).

### Demonstracja przypadku

W pracy przedstawiono dziecko, u którego rozpoznano wtórny niedobór biotyny spowodowany rozległą resekcją jelita cienkiego.

Niemowlę 4 – miesięczne, płci żeńskiej, młodych, zdrowych rodziców, z pierwszej ciąży, urodzone o czasie z masą 3100 g i 9 punktami w skali Apgar zostało zoperowane w 2 miesiącu życia z powodu torbieli enterogennej i skrętu jelita. Po tygodniu od pierwszego zabiegu dokonano reoperacji z powodu martwicy jelita krętego oraz kąticy z perforacją i zapaleniem otrzewnej, usuwając zmienione martwiczo jelito. Dokonano resekcji około 40 cm jelita cienkiego łącznie z zastawką Bauchina i okrężnicą wstępującą. Przebieg pooperacyjny powikłany był posocznicą z towarzyszącym zapaleniem płuc. Po zastosowaniu intensywnej antybiotykoterapii i żywienia pozajelitowego uzyskano poprawę stanu dziecka i normalizację parametrów stanu zapalnego, co umożliwiło wypisanie dziecka do domu. Po miesiącu dziewczynkę przyjęto do Kliniki Pediatrii, Gastroenterologii i Onkologii Akademii Medycznej w Gdańsku z powodu wolnych stolców bez cech infekcji i wymiotów. Stwierdzono atrepsję (40% niedoboru masy ciała), opóźnienie rozwoju psycho-motorycznego oraz blizny pooperacyjne w obrębie skóry brzucha. Badania dodatkowe wykazały znacznego stopnia kwasicy metabolicznej. Wyrównywanie zaburzeń gazometrycznych było oporne na leczenie mimo stosowania dożylnych wlewów wodorowęglanów w dawkach znacznie przekraczających rutynowe stosowanie leku (około 3 – 5 ml/kg/dobę). Niezależnie od stosowania diety eliminacyjnej, cholestyraminy i antybiotykoterapii podczas pierwszych dwóch tygodni hospitalizacji dziecko oddawało liczne wolne stolce. W związku z pogorszeniem stanu ogólnego dziecka, nasileniem kwasicy metabolicznej z towarzyszącym oddechem Kussmaula wdrożono całkowite żywienie pozajelitowe, nadal stosując wysokie dawki wodorowęglanów. Stan dziecka stopniowo poprawiał się, uzyskano normalizację stolców oraz stopniowy, niewielki przyrost masy ciała. U dziecka dodatkowo rozpoznano zakażenie wirusem cytomegalii (niedokrwistość normobarwliwa, obecność atypowych limfocytów w rozmazie krwi obwodowej, hypertransaminazemia, cholestaza, wysokie miano przeciwciał p/CMV w klasie IgG i obecne p/ciała w klasie IgM). Zakażenie to z racji wieku pacjentki w momencie rozpoznania potraktowano jako formę nabytą; dziecko leczono Gancyklowirem przez 2 tygodnie w dawce 10 mg/kg m.c./24 h. Po 2 miesiącach dziewczynkę wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym, bez zaburzeń gazometrycznych z niewielkim przyrostem wagi. Przyczyną kolejnych, wielokrotnych hospitalizacji były wolne stolce, którym zawsze towarzyszyła niewyrównana kwasica metaboliczna o coraz większym nasileniu (pH od 7,15 do 7,32, HCO<sub>3</sub> od 6,7 do 9,9 mmol/l, BE od -13,7 do -20,3 mmol/l), wybitnie oporna na wyrównywanie dożylnymi infuzjami wodorowęglanów. Dziecko podczas nasilonej kwasicy demonstrowało niepokojące objawy neurologiczne: senność, niepokój, somnolencję, zaburzenia chodu i równowagi, hypotonię mięśniową. Wyniki badań dodatkowych, poza kwasicą, podwyższoną, ale stopniowo obniżającą się aktywnością transaminaz (AIAT 131 – 92 – 71 U/l), niewielkiego stopnia cholestazą, hypogammaglobulinemią i obecnością tłuszczów obojętnych w stolcach nie wykazywały odchylenia od normy (prawidłowy jonogram, morfologia krwi, układ krzepnięcia, glikemia, niskie parametry stanu zapalnego, prawidłowe wyniki posiewów kału i moczu oraz badań obrazowych jamy brzusznej). Wobec niepokojącego obrazu klinicznego, niejasnej przyczyny opornej kwasicy metabolicznej, po wykazaniu podwyższonego stężenia mleczanów w surowicy krwi, podejrzewając niedobór biotynidazy jako przyczynę stwierdzanych zaburzeń wykonano badanie profilu kwasów organicznych w moczu metodą GC-MS. Na podstawie dwukrotnie stwierdzonego nieprawidłowego profilu kwasów organicznych, potwierdzonego w czasie hospitalizacji w Klinice Chorób Metabolicznych CZD u dziecka rozpoznano niedobór aktywności karboksylaz biotynozależnych, podejrzewając

wtórny do zespołu krótkiego jelita niedobór biotyny. Rozpoznanie to potwierdzono badaniem aktywności biotynidazy w suchej kropli krwi; prawidłowa aktywność tego enzymu wykluczyła genetycznie uwarunkowany niedobór biotynidazy. Po zastosowaniu leczenia biotyną w dawce 15 mg/dobę ustąpiły obserwowane wcześniej objawy neurologiczne, nie stwierdzano odchyień w badaniu gazometrycznym krwi. W kontrolnym badaniu profilu kwasów organicznych w moczu po 10-dniowej kuracji nie wykazano obecności wykrywanych wcześniej metabolitów; obecność kwasu metylomalonowego wiązano z niedoborem witaminy B<sub>12</sub>, co potwierdzono badaniem stężenia tej witaminy w surowicy krwi (25 pg/ml, N: 200-700 pg/ml). Dziewczynka do chwili obecnej znajduje się pod opieką Kliniki Pediatrii, Gastroenterologii i Onkologii Dziecięcej AM w Gdańsku; otrzymuje suplementację biotyną i witaminą B<sub>12</sub>. Aktualnie osiągnęła prawidłowe parametry somatyczne, a jej rozwój psycho-motoryczny nie odbiega od normy wiekowej.

W przebiegu tego zespołu, rozwijającego się w następstwie resekcji znacznej części jelita cienkiego opisano niedobory różnych składników pokarmowych: aminokwasów, niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych, makro- i mikroelementów (9,14-19). Istnieją również liczne doniesienia dotyczące deficytu pierwiastków śladowych oraz wi-

tamin, zarówno rozpuszczalnych w tłuszczach: E, K, jak i w wodzie, głównie wit. B<sub>12</sub> (20-24). Brak natomiast piśmiennictwa zajmującego się problemem niedoboru biotyny u pacjentów z zespołem krótkiego jelita, co prawdopodobnie wiąże się z rzadkim występowaniem takiego powikłania resekcji jelita, a być może także z subklinicznym przebiegiem deficytu.

Drugim, znacznie częstszym powikłaniem choroby obecnym u opisanego dziecka była cholestaza. Do jej rozwoju przyczyniło się prawdopodobnie kilka czynników: całkowite żywienie pozajelitowe stosowane w okresie najbardziej zaawansowanych objawów klinicznych, zakażenie wirusem CMV, możliwe zaburzenia składu aminokwasów w surowicy krwi wynikające z rozległej resekcji jelita. Za przyczynę cholestazy u pacjentów z zespołem krótkiego jelita uważa się również hypoalbuminemię, przebyte infekcje i na ogół ciężki stan ogólny chorych w okresie okołoperacyjnym (19, 25).

Analiza przebiegu choroby u opisanego dziecka: narastanie objawów neurologicznych o niejasnej przyczynie, oporna na leczenie kwasica metaboliczna wskazuje na konieczność wykonywania profilu kwasów organicznych w moczu metodą GC-MS u dzieci z zespołem krótkiego jelita demonstrujących różne objawy neurologiczne.

#### PIŚMIENNICTWO:

1. Pronicka E., Sykut-Cegielska J., Sawnor-Osżyńska 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.
2. Sykut-Cegielska J., Pronicka E., Ługowska A., Sawnor-Korszyńska, Kuczyński D. Deficyt biotynidazy – heterogenność obrazu klinicznego. *Ped. Pol.* 1997, 2, 113-118.
3. Oizumi J., Hayakawa K. Partial deficiency of biotinidase activity. *J. Pediatr.* 1987, 110, 818.
4. Wolf B., Pomponio R. J., Norrgard K. J., Lott I. T. Delayed-onset profound biotinidase deficiency. *J. Pediatr.* 1998, 132 (2), 362-365.
5. Wolf B., Heard G. S. Screening for biotinidase deficiency in newborns' worldwide experience. *Pediatrics* 1990, 85 (4), 512-517.
6. Sadler M. J., Strain J. J., Caballero B. Biotin – physiology, dietary sources and requirements. W: *Encyclopedia of human nutrition*. Academic Press, 1999, 170-177.
7. Nagamine T., Saito S., Yamada S., Arai T., Takehara K., Fukui T. Biotinidase activity in patients with liver disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1993, 28, 899-906.
8. Garrow J. S., James W. T. Water soluble vitamins. W: *Human nutrition and dietetics*. Churchill Livingstone, 1993, 257-259.
9. Mock D. M., Mock N. I., Nelson R. P., Lombard K. A. Disturbances in biotin metabolism in children undergoing long-term anticonvulsant therapy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1998, 26 (3), 245-250.
10. Velazquez A., Zamudio S., Baez A., Margaia-Corral R. Indicators of biotin status: a study of patients on prolonged total parenteral nutrition. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1990, 44 (1), 11-16.
11. Velazquez A., Teran M., Baez A., Gutierrez J. Biotin supplementation affects lymphocyte carboxylases and plasma biotin in severe protein-energy malnutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995, 61 (2), 385-391.
12. Sweetman L., Surh L., Baker H., Peterson R. M. Clinical and metabolic abnormalities in a boy dietary deficiency of biotin. *Pediatrics* 1981, 68 (4), 553-558.
13. Hebiguchi T., Kato T., Yoshino H., Mizuno M. Extremely short small bowel induces focal tubulointerstitial fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2001, 32 (5), 586-592.
14. Yokoyama K., Ogura Y., Kawabata M., Hinoshita F. Hyperammonemia in a patient with short bowel syndrome and chronic renal failure. *Nephron* 1996, 72 (4), 693-695.
15. Lord L. M., Schaffner R., DeCross A. J., Sax H. C. Management of the patient with short bowel syndrome. *AACN Clin. Issues* 2000, 11 (4), 604-618.
16. Miranda S. C., Ribeiro M. L., Ferrioli E., Marchini J. S. Hypomagnesemia in short bowel syndrome patients. *Sao Paulo Med. J.* 2000, 118 (6), 169-172.
17. Lennard-Jones J. E. Practical management of the short bowel. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1994, 8 (6), 563-577.
18. Suita S., Masumoto K., Yamanouchi T., Nagano M., Nakamura M. Complications in neonates with short bowel syndrome and long-term parenteral nutrition. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 1999, 23 (5 suppl.), 106-109.
19. Rannem T., Hylander E., Ladefoged K., Staun M., Tjellessen L. The metabolism of [75Se] selenite in patients with short bowel syndrome. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 1996, 6, 12-416.
20. Łyszowska M., Książek J., Popińska K., Porczyk A., Socha J. Analiza wybranych pierwiastków śladowych i witamin w surowicy krwi dzieci po resekcjach jelitowych. *Ped. Pol.* 1994, 67 (7), 537-541.
21. Cario W. R. Zum Einsatz von vitamin E im Kindesalter. *Kinderarztl. Prax.* 1990, 58 (10), 511-517.
22. Tanyel M. C., Mancano L. D. Neurologic findings in vitamin E deficiency. *Am. Fam. Physician* 1997, 55 (1), 197-201.
23. Chandra J., Chaudhury S., Narayan S., Singh V. Short bowel syndrome: unusual cause of vitamin K deficiency. *Indian Pediatr.* 2001, 38 (6), 665-667.
24. Compher C. W., Kinoshita B. P., Evans-Stoner N., Huzinec J., Buzby G. P. Hyperhomocysteinemia is associated with venous thrombosis in patients with short bowel syndrome. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 2001, 25 (1), 1-7.
25. Burstyn M., Jensen G. L. Abnormal liver functions as a result of total parenteral nutrition in a patient with short bowel syndrome. *Nutrition* 2000, 16 (11-12), 1090-1092.

Adres do korespondencji:

Dr med. Grażyna Sikorska-Wiśniewska  
ul. Nowe Ogrody 1-7  
80-803 Gdańsk  
tel./fax (58) 302 30 31  
e-mail: kids@amg.gda.pl

