

EFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE

Maria Clara Garcia de Oliveira

Maria Laura Pereira dos Reis

Maria Luiza Valeriano Duarte

Gersika Bitencourt Santos Barros

INTRODUÇÃO

A deficiência de biotinidase é uma doença onde ocorre um erro inato do metabolismo, de herança autossômica recessiva, em que a atividade catalítica da biotinidase é diminuída ou ausente. A biotinidase é uma enzima responsável pela capacidade de obtenção da vitamina biotina a partir dos alimentos, ela tem sua atividade catalítica diminuída ou ausente. (Ministério da Saúde, 2018). Casos parciais da doença são passíveis de ter poucos ou nenhum sintoma, diferente dos casos profundos, em que caso o tratamento não seja iniciado de maneira efetiva e rápida, há a chance de ocasionar no coma ou na morte. (Saleem et al., 2023). A falta dessa enzima pode gerar uma grande variedade de manifestação de sintomas, como por

exemplo a alopecia, hipotonia, convulsões, retardo do desenvolvimento, lesões cutâneas eritematosas, conjuntivite, perda auditiva e visual, além de morte precoce em casos extremos (Oz et al., 2021).

Na deficiência de biotinidase, ocorre um acúmulo de ácido láctico e alanina decorrente da atividade precária da carboxilase mitocondrial que gera o funcionamento deficiente da piruvato carboxilase. Desde o ano de 1982, os indivíduos afetados pela patologia foram classificados como deficiência profunda (possuem menos de 10% da atividade enzimática sérica média normal) ou deficiência parcial (possuem atividade sérica média normal de 10-30%) (Canda et al., 2020).

Ao que se refere a prevalência da doença, estudos indicaram raridade, com uma incidência de 1:40.000 a 1:60.000 nascimentos no mundo. Alguns países apresentam um maior predomínio em razão da taxa de consanguinidade ser alta, tendo como exemplo a Arábia Saudita e a Turquia (Canda et al., 2020). No Brasil,

dados de uma pesquisa realizada em 2018 apontou uma incidência aproximada de 1:60.000 nascidos vivos em uma população de cerca de 207 milhões de habitantes (Ministério da Saúde, 2018).

BASES GENÉTICAS

A deficiência de biotinidase é herdada por um padrão de herança autossômico recessivo, sendo necessário, portanto, que ambos os genitores sejam portadores do alelo recessivo para que o indivíduo tenha a doença. Esse padrão de herança está contido no gene *BTD*, que fica localizado no cromossomo 3p25 (Saleem et al., 2023). Esse gene possui um comprimento de 1629 pares de bases, contido em quatro exons. Os tipos de mutações possíveis de serem encontradas são: nonsense, missense, deleções de nucleotídeos simples e múltiplos, deleções/inserções, alélicas compostas e mutações de sítio de splicing crípticas (Canda et al., 2020).

Nesse tipo de deficiência, a biotina, que faz parte do grupo de vitaminas denominadas hidrossolúveis do complexo B, não é capaz de ser liberada a partir da biocitina e de biotinilpeptídeos (que podem ser encontrados em alguns alimentos, como por exemplo ovos, carne, leite e nozes). A biotina atua como cofator para várias enzimas carboxilases, essenciais na produção de ácidos graxos, no processamento de isoleucina e valina e na gliconeogênese. Em indivíduos com deficiência de biotinidase, há uma incapacidade de reutilizar a biotina endógena ou de aproveitar a biotina presente nas proteínas alimentares. Como resultado, ocorre sua excreção pela urina, predominantemente na forma de biocitina, levando a uma redução gradual de seus níveis no organismo (Ministério da Saúde, 2018).

No que tange as mutações já foram identificadas mais de 200 tipos, mas as mais identificadas são: c.98-104delinsTCC, p.Q456H, p.R538C e mutação complexa p.D444H/A171T (Canda et al., 2020). Em um estudo feito na América, foi identificado que a mutação mais prevalente em crianças que foram identificadas como sintomáticas era a c.98-104del7ins3, apresentando uma taxa de 35%. (Oz et al., 2021).

Ao que se refere sobre a relação entre as variantes e os sintomas que podem ser apresentados, percebe-se o vínculo da mutação c.1270G > com os pacientes que manifestam sintomas cutâneos. Já as mutações c.410G > A e c.38_44delGCGCTGinsTCC foram associadas aos pacientes que apontaram sintomas neurológicos. As mutações mais recente encontradas na deficiência de biotinidase são: c.190G > A (p.Glu64Lys), c.249 + 5G > T, c.228delA (p.Val77) e c.682A > G (p.Ile228Val) (Yılmaz et al., 2024).

Por ser uma deficiência com inúmeros tipos de mutações e com consideráveis consequências sintomáticas, quando um paciente com a deficiência de biotinidase é identificado, o aconselhamento genético torna-se essencial. Para identificar familiares que possam estar em risco, é importante medir a atividade da enzima biotinidase e realizar análises genéticas moleculares (Canda et al., 2020).

FISIOPATOLOGIA

A biotina, também conhecida como vitamina B7 ou vitamina H, é um coenzima essencial das carboxilases, enzimas envolvidas em processos metabólicos importantes, como o catabolismo de aminoácidos, o metabolismo de ácidos graxos e a gliconeogênese. (Kannan et al., 2023). Essa vitamina hidrossolúvel é obtida, sobretudo, por meio da alimentação, pela produção da microbiota intestinal e pela reciclagem após o uso pelo organismo. Para que seja aproveitada, a biotina precisa ser absorvida adequadamente no intestino pela ação da biotinidase (BTD) (Azevedo et al., 2022).

A biotinidase (BTD) é uma enzima capaz de fragmentar e de reciclar a biotina de fontes ligadas à biocitina e à proteína da dieta, resultando na liberação de biotina e lisina (Kannan et al., 2023). Além disso, a BTD apresenta atividades de biotinil-hidrolase e biotinil-transferase, sendo uma glicoproteína com isoformas que decorrem de variações no grau de sialilação (Wolf, 2016). Com relação à sua função como biotinil-transferase, a BTD transfere a biotina para a histona da biocitina sob condições fisiológicas (Kannan et al., 2023).

A deficiência de biotinidase é uma distúrbio metabólico autossômico recessivo raro que, por apresentar um metabolismo insuficiente da biotina, não recicla adequadamente a biotina de proteínas alimentares ou carboxilase endógenas (Kannan et al., 2023). Como consequência, observa-se uma deficiência de piruvato carboxilase que leva ao acúmulo de ácido láctico e alanina, enquanto a redução da atividade da propionil-CoA carboxilase provoca o acúmulo de propionato, 3-OH propionato e metilcitrato. De forma semelhante, a deficiência da 3-metilcrotonil-CoA carboxilase resulta no acúmulo de 3-metilcrotonilglicina e 3-hidroxiisolerato, enquanto que a acetil-CoA carboxilase também é comprometida (Canda et al., 2020).

O gene BTD é responsável por regular a síntese da enzima BTD e é o único gene associado à deficiência de BTD. Portanto, a mutação no gene BTD resulta na deficiência profunda e parcial de BTD, classificação com base no nível de BTD presente no soro (Kannan et al., 2023). A parcial (DPaB) é quando há uma atividade sérica da biotinidase que está entre 10%-30% e a profunda (DPB), quando essa atividade está inferior a 10%. O diagnóstico é estabelecido por meio do teste do pezinho, com um valor da atividade da biotinidase inferior a 60 nanomol por minuto por decilitro (Azevedo et al., 2022).

Na deficiência de biotinidase profunda, a criança não realiza a reciclagem da biotina endógena, o que causa a deficiência múltipla de carboxilase (MCD). Agora, em relação à deficiência parcial de biotinidase, os pacientes geralmente são assintomáticos com os sintomas aparecendo apenas em condições de estresse, como em jejum ou infecções virais (Kannan et al., 2023).

Pacientes com deficiência de biotinidase possuem, portanto, razões que podem causar problemas neurológicos, pois a biotina é importante para o desenvolvimento do sistema nervoso central humano e como a biotinidase (BTD) que está presente em partes do cérebro, como o núcleo vermelho, os núcleos do tronco encefálico auditivo inferior e as células de Purkinje cerebelares, são as razões de causar problemas neurológicos entre pacientes com deficiência de biotinidase (BTD) (Kannan et al., 2023).

SINTOMAS

A deficiência de biotinidase (BTD) é uma condição metabólica rara, capaz de se manifestar com uma ampla variedade de sintomas. No entanto, indivíduos que são diagnosticados antes de desenvolverem sintomas, por exemplo, por meio da triagem neonatal e que recebem tratamento com biotina podem apresentar um desenvolvimento normal (Wolf, 2016).

A maioria dos sintomas de deficiência de biotinidase (BTD) torna-se evidente entre 1 semana de vida e 10 anos, com uma idade média de início em cerca de 3,5 meses. As crianças não tratadas podem manifestar sintomas neurológicos e sinais clínicos, como convulsões, ataxia, hipotonia, perda auditiva, problemas de visão e atraso no desenvolvimento (Kannan et al., 2023).

As manifestações cutâneas incluem erupções, eczema, alopecia, conjuntivite, infecções virais e fúngicas, sobretudo, devido à disfunção imunológica (SALEEM; SIMPSON, 2020). Em casos graves, podem ser observadas crostas, liquenificação e lesões abertas com potencial de evolução para infecções secundárias. Além disso, anormalidades no metabolismo lipídico e na composição da pele podem contribuir para essas manifestações em pacientes com BTD (Canda et al., 2020).

É evidente que esses sintomas são reversíveis com detecção precoce e quando tratados com suplementos, porém, as alterações na visão, a perda auditiva e o atraso no desenvolvimento são irreversíveis. Além disso, a descompensação metabólica, o coma e a morte podem ocorrer se os pacientes não forem tratados (SALEEM; SIMPSON, 2020).

Em pacientes com deficiência de biotinidase (BTD), também há um comprometimento do sistema imunológico, o que diminui a imunidade celular e humoral. Desse modo, crianças com BTD são mais susceptíveis a infecções por *Candida* e bacterianas. Além disso, a deficiência de BTD pode estar associada à malformação fetal (Kannan et al., 2023).

De acordo com a classificação, pacientes com deficiência de biotinidase (DBT) profunda desenvolvem manifestações em idade precoce, sendo as mais comuns convulsões e hipotonia. Sem tratamento adequado, esses pacientes podem evoluir para descompensação metabólica, coma ou até mesmo morte (Canda et al., 2020).

Já a deficiência de biotinidase parcial pode se apresentar da infância à idade adulta com os sintomas que variam de reações cutâneas menores a reações neurológicas maiores, como convulsões, hipotonia e atraso no desenvolvimento. No entanto, esses pacientes com deficiência de biotinidase parcial, geralmente, são assintomáticos, podendo apresentar sintomas durante períodos de estresse ou, em alguns casos, podem nunca apresentá-lo (SALEEM; SIMPSON, 2020).

Portanto, a deficiência de biotinidase (BTD) impede a reciclagem de biotina, o que envolve as principais carboxilases dependentes dessa vitamina e leva ao acúmulo de metabólitos neurotóxicos e epileptogênicos. Dessa forma, os baixos níveis de biotina, a presença de metabólitos tóxicos e a hiperamonemia podem estar envolvidos em diversas anormalidades neurológicas no paciente (Canda et al., 2020).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da Deficiência de Biotinidase é realizado por meio de exames laboratoriais, sendo fundamental avaliar o grau de atividade enzimática após a suspeita clínica. Felizmente, no Brasil, o Teste do Pezinho oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) inclui a triagem para essa condição. Esse exame é capaz de identificar quase todos os casos de deficiência, tanto na forma profunda quanto na forma parcial, ainda no período neonatal. (Alves et al, 2021).

O diagnóstico da Deficiência de Biotinidase baseia-se na determinação da atividade da enzima biotinidase. Essa condição pode ser inicialmente suspeitada na triagem neonatal e confirmada por meio da dosagem sérica quantitativa da enzima. Métodos alternativos, como a análise em leucócitos de sangue periférico ou em culturas de fibroblastos obtidas por biópsia de pele, são hoje menos comuns. Um dos testes mais amplamente utilizados na triagem neonatal é o método colorimétrico, que mede a capacidade da enzima de liberar o substrato artificial N-biotinil-p-aminobenzoato. (Lara et al., 2014).

O diagnóstico também pode ser confirmado pelo sequenciamento do gene BTD, método que permite a identificação de cerca de 99% dos casos de Deficiência de Biotinidase. Nos casos em que é detectada apenas uma mutação patogênica ou nenhuma mutação patogênica, recomenda-se a realização de uma análise complementar para investigar possíveis deleções ou duplicações no gene. (Alves et al., 2021).

Apesar de ser um método mais oneroso, o estudo molecular para identificação de mutações no gene BTD é atualmente reconhecido como o padrão-ouro para o diagnóstico da Deficiência de Biotinidase (DB). Esse método oferece maior precisão na confirmação diagnóstica, permitindo a detecção de mutações específicas associadas à condição e contribuindo para um manejo clínico mais personalizado. Além disso, a análise molecular é particularmente útil em casos de triagem inconclusiva ou quando há necessidade de diferenciação entre as formas profunda e parcial da DB. (Lara et al., 2014).

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Entre os erros inatos do metabolismo identificados pelo Teste do Pezinho, a Deficiência de Biotinidase destaca-se como uma das condições com tratamento mais simples e eficaz. O manejo terapêutico consiste na reposição de biotina por via oral, em doses previamente estabelecidas para cada caso. Estudos indicam que, ao longo do tratamento, a necessidade de biotina tende a diminuir com o aumento da idade, possibilitando ajustes na dosagem. Quando iniciado precocemente, o tratamento não apenas previne complicações associadas à doença, mas também garante um desenvolvimento neuropsicomotor adequado. (Alves et al., 2021).

A biotina é administrada via oral em doses que variam de 5 a 20 mg por dia para o tratamento, independentemente da idade do paciente. Ademais, o único método eficaz para monitorar a adequação da dose administrada é a dosagem de ácidos orgânicos na urina, que se normaliza quando a suplementação é suficiente. Embora haja consenso quanto ao tratamento da Deficiência Parcial de Biotinidase (DPB), há divergências em relação à Deficiência Profunda de Biotinidase. Ainda assim, recomenda-se o tratamento em ambas as formas da condição. (Lara et al., 2014).

Felizmente, não há relatos de efeitos colaterais associados ao tratamento com biotina, tornando-o seguro. No entanto, o uso de altas doses de biotina pode interferir nos resultados de exames laboratoriais que utilizam a reação biotina-estreptavidina em sua metodologia. Por essa razão, é recomendável que os laboratórios informem sobre a necessidade de suspensão do uso da biotina 72 horas antes da coleta de sangue. A interferência é especialmente relevante em exames hormonais, como aqueles destinados à avaliação da função tireoidiana. A conscientização sobre esse efeito é essencial para garantir a precisão diagnóstica e evitar interpretações errôneas. (Carvalho, 2021)

Diversos estudos têm demonstrado resultados clínicos excelentes no tratamento de indivíduos com Deficiência de Biotinidase (DB), tanto na forma profunda quanto na parcial. No caso da DB parcial, embora os sintomas sejam geralmente menos severos, a recomendação é tratar todas as crianças diagnosticadas para prevenir o surgimento de manifestações clínicas ao longo da vida. Dessa forma, a abordagem precoce e contínua garante a manutenção da saúde e do desenvolvimento adequado, reduzindo o risco de complicações futuras. (Carvalho, 2021)

REFERÊNCIAS

ALVES, Bruna Leite Moreira et al. Manual acadêmico de neonatologia. Editora CRV, 2021. ISBN 6525113881, 9786525113883

AZEVEDO, Tamara Miranda de et al. Alterações auditivas e deficiência de biotinidase: revisão integrativa da literatura. Revista CEFAC, v. 24, p. e0621, 2022.

BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Deficiência de Biotinidase. Brasil, 2018. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_da_deficiencia_de_biotinidase-1.pdf

CANDA, Ebru; KALKAN UÇAR, Sema; ÇOKER, Mahmut. Biotinidase deficiency: prevalence, impact and management strategies. Pediatric Health, Medicine and Therapeutics, v. 11, p. 127-133, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7211084/>.

KANNAN, Balachander et al. A Rare Biotinidase Deficiency in the Pediatrics Population: Genotype–Phenotype Analysis. Journal of Pediatric Genetics, v. 12, n. 01, p. 001-015, 2023.

LARA, Marilis Tissot et al. Deficiência de biotinidase: aspectos clínicos, diagnósticos e triagem neonatal. Rev Med Minas Gerais. Belo Horizonte, v.24, n.3, p. 5-7, Dez/Ago. 2014. DOI: 10.5935/2238-3182.20140107

OZ, Ozlem et al. BTB gene mutations in biotinidase deficiency: genotype-phenotype correlation. JCPSP-JOURNAL OF THE COLLEGE OF PHYSICIANS AND SURGEONS PAKISTAN, v. 31, n. 7, 2021. Disponível em: <https://jcpsp.pk/article-detail/btd-gene-mutations-in-biotinidase-deficiency-genotypephenotype-correlation>.

SALEEM, Hira; SIMPSON, Brittany. Biotinidase Deficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560607/>.

WOLF, Barry. Biotinidase deficiency and our champagne legacy. Gene, v. 589, n. 2, p. 142-150, 2016.

YILMAZ, Begüm et al. Evaluation of clinical, laboratory, and molecular genetic features of patients with biotinidase deficiency. European Journal of Pediatrics, v. 183, n. 3, p. 1341-1351, 2024.

Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-023-05376-4>.

PERGUNTAS

1. A deficiência de biotinidase é causada por:

- a) Uma mutação no gene localizado no cromossomo 21.
- b) Uma herança autossômica dominante no gene BTB.
- c) Um erro inato do metabolismo, com herança autossômica recessiva no gene BTB.
- d) Uma mutação apenas em genes mitocondriais.

2. Quais são os sintomas mais comuns em crianças não tratadas com deficiência profunda de biotinidase?

- a) Perda de peso, febre alta e palidez.
- b) Convulsões, hipotonia e atraso no desenvolvimento.
- c) Anemia severa, icterícia e dermatite.
- d) Problemas renais, desidratação e vômitos.

3. Sobre o diagnóstico da deficiência de biotinidase, é correto afirmar que:

- a) O diagnóstico só pode ser confirmado na idade adulta.
- b) O Teste do Pezinho é capaz de identificar tanto a forma profunda quanto a parcial.
- c) A análise molecular não é recomendada para confirmação diagnóstica.
- d) Os sintomas são suficientes para um diagnóstico definitivo.

4. Explique a relação entre a deficiência de biotinidase e os sintomas neurológicos observados nos pacientes.

5. Discuta a importância do diagnóstico precoce e do tratamento na deficiência de biotinidase.