

J. Campistol<sup>1</sup>, M.A. Vilaseca<sup>2</sup>,  
A. Ribes<sup>3</sup>, E. Riudor<sup>4</sup>

*An Esp Pediatr* 1996;44:389-392.

**Introducción**

La biotina es una vitamina hidrosoluble del complejo B que interviene como cofactor en cuatro reacciones metabólicas mediadas por carboxilasas. Dicha carboxilación afecta a varias vías metabólicas esenciales: gluconeogénesis, síntesis de ácidos grasos y catabolismo de los aminoácidos ramificados<sup>(1-4)</sup>. La biotina está presente en muchos alimentos (carne, yema de huevo, hígado, etc.) y también existe una producción endógena (flora intestinal). La absorción de esta vitamina se produce en el intestino delgado y es transportada por la sangre hasta la célula. Allí, mediante la acción de la holocarboxilasa sintetasa se une a las carboxilasas y las activa, permitiendo su acción catalítica. Finalmente, éstas son degradadas por proteólisis, dando lugar a la biocitina (biotinil-péptido), cuya hidrólisis requiere la acción de la biotinidasa, que libera la biotina, pudiendo así ser reutilizada en la formación de carboxilasas activas. Por otro lado, una gran parte de la biotina dietética se halla unida a las proteínas, por lo que también será necesaria la acción de la biotinidasa para que la biotina pueda ser liberada y en consecuencia utilizada<sup>(1)</sup> (Fig. 1).

En el ser humano se conocen dos defectos congénitos de la utilización de biotina: el déficit de holocarboxilasa sintetasa, de presentación generalmente neonatal, y el de biotinidasa de inicio más tardío. Son enfermedades poco frecuentes; si embargo, debe conocerse su existencia, la forma de diagnosticarlas y especialmente, la espectacular respuesta al tratamiento sustitutivo con biotina<sup>(1,5,6)</sup>.

Es muy probable que pacientes afectados de dicho trastorno fallezcan en los primeros meses de vida, siendo atribuida la causa del exitus a una sepsis o fallo multiorgánico, cuando en realidad corresponde a una enfermedad metabólica hereditaria<sup>(1,2,7)</sup>. Por ello creemos de interés describir una observación de déficit de biotinidasa de presentación en los primeros meses de vida, con objeto de sensibilizar al pediatra, y en especial al neonatólogo, acerca de estas enfermedades y de la necesidad de un rápido diagnóstico y tratamiento para salvar la vida del paciente.

**Déficit de biotinidasa.  
Forma de presentación y  
respuesta al tratamiento**

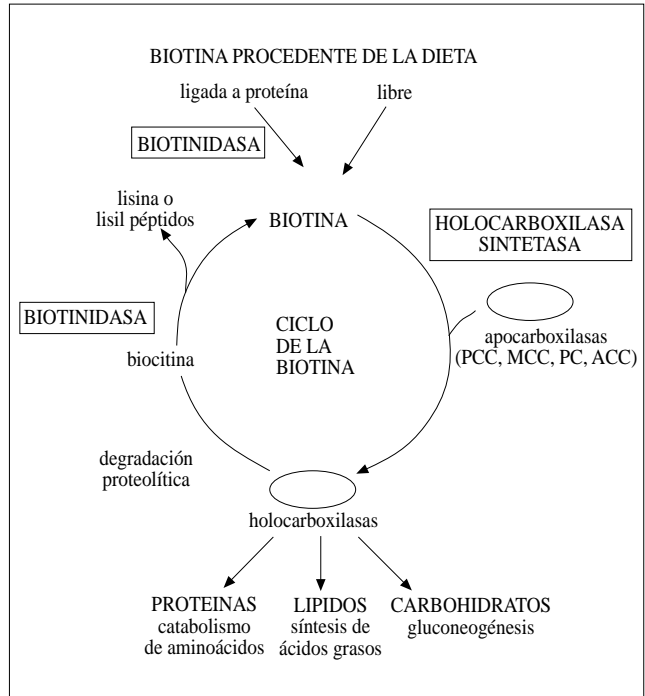


Figura 1. Ciclo metabólico de la biotina.

**Observación**

Se trata de un segundo hijo de un matrimonio sano de raza árabe, con antecedentes de consanguinidad de 2º grado y de un hermano afecto de hipotiroidismo primario en tratamiento. No constaban otros antecedentes familiares ni personales de interés. El embarazo y parto cursaron sin complicaciones. A los 2 meses y medio, sin clínica previa, inicia movimientos clónicos de extremidades, cianosis peribucal y rechazo del alimento. Ante la evidencia de crisis convulsivas se inicia terapia con fenobarbital y se solicita EEG. A los 3 días de iniciado el cuadro acude a nuestro centro ante el aumento de los síntomas y empeoramiento del estado general. A su ingreso presenta frecuentes crisis clónicas de extremidades con cianosis, rechazo del alimento y afectación progresiva del estado general. La exploración física revela un fenotipo normal con importante afectación del sensorio, hipotonía axial con reflejos conservados. No se evidencian signos de hipertensión endocraneal. Se observan le-

<sup>1</sup>Servei Neurología. Unitat Integrada H. Clínic-H. Sant Joan de Déu. <sup>2</sup>Servei Bioquímica. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. <sup>3</sup>Instituto Bioquímica Clínica. Corporació Sanitària. Cerdanyola. <sup>4</sup>Laboratori Metabolopaties. Hospital Universitari Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.  
Correspondencia: Dr. Jaume Campistol. Servei Neuropediatria. Hospital Sant Joan de Déu. C/ Esplugues, s/n. 08034 Barcelona.  
Recibido: Octubre 1994  
Aceptado: Abril 1995

Tabla I Manifestaciones clínicas y diagnóstico diferencial del déficit múltiple de carboxilasas

	<i>Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa</i>	<i>Deficiencia de biotinidasa</i>
Edad de aparición	Neonatal	Infantil
Cetosis	Frecuente	Intermitente
Dermatitis	Total	No uniforme
Alopecia	Total	Parcial
Convulsiones	+	++
Anomalías EEG	+	+
Hipomielinización	+	+
TAC o RMN		
Ataxia	Ausente	+
Atrofia óptica y auditiva	Ausente	+
Acidos orgánicos característicos	++	+
Actividad de las carboxilasas en leucocitos	—	—
Actividad de las carboxilasas en fibroblastos	—	Normal
Actividad biotinidasa en plasma o cualquier tejido	Normal	—

(+): presente; (++): prominente; (-): deficiente.

siones cutáneas con dermatitis descamativa en el área del pañal, pliegues del cuello y axilares. Muguet bucal. El resto de la exploración por aparatos fue normal.

La radiografía de tórax, hemograma, ecografía craneal transfontanelar y estudio cardiológico fueron normales, así como el hemograma básico, funcionalismo hepático y citoquímica del LCR. El examen TC craneal demostraba áreas de desmielinización periventricular a nivel frontal, con imágenes de atrofia cerebral, y en el registro EEG la presencia de anomalías paroxísticas bilaterales, con salvas intermitentes de ondas agudas.

Destacaba especialmente una acidosis metabólica con elevación plasmática del ácido láctico (6,2 mmol/L, VN < 2) y pirúvico (0,33 mmol/L, VN < 0,1), junto con la presencia de abundantes cuerpos cetónicos en sangre y orina, y una notable elevación de los ácidos láctico (5,7 mmol/L, VN < 1,8) y pirúvico (0,28 mmol/L, VN < 0,1) en LCR. El estudio de los aminoácidos reveló una discreta elevación de la alanina en plasma, LCR y orina. El perfil de ácidos orgánicos en orina demostró un incremento de los ácidos láctico, 3-hidroxiisovalérico y metilcitrónico (Fig. 2), perfil muy característico del déficit múltiple de carboxilasas.

Con el fin de establecer el diagnóstico diferencial, entre la deficiencia de biotinidasa y la de holocarboxilasa sintetasa, se procedió a la determinación de la actividad biotinidasa en plasma, obteniéndose una actividad residual del 4,4% respecto a los valores control, confirmándose por lo tanto, que se trataba de

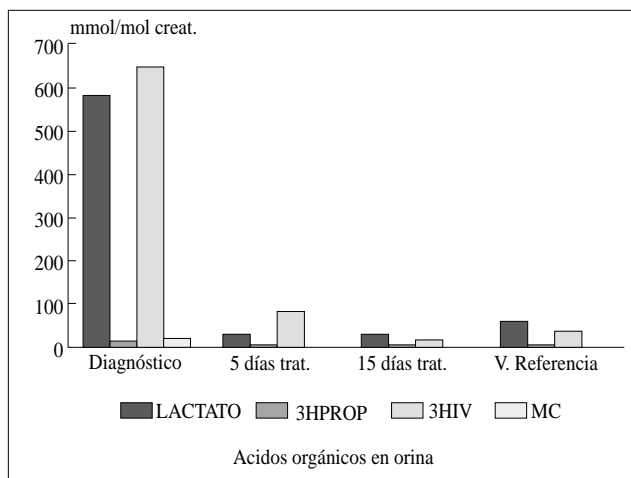


Figura 2. Respuesta bioquímica al tratamiento con biotina. Acidos orgánicos en orina: 3HPROP: 3-hidroxiisovalerato; 3HIV: 3-hidroxiisovalerato; MC: metilcitrato.

una deficiencia de biotinidasa. Los estudios familiares demostraron el carácter de heterocigotos tanto de los padres como del hermano, cuyas actividades fueron del 68%, 26% y 39%, respectivamente.

Se inició rápidamente el tratamiento con 20 mg/día de biotina por vía oral, con lo que desaparecieron las crisis convulsivas en 12 horas, permitiendo retirar el fenobarbital a los 7 días, y comprobando la rápida normalización de la analítica en sangre y orina (5 días) y del trazado EEG en 72 horas. El perfil de ácidos orgánicos se normalizó a los 15 días de iniciado el tratamiento con biotina (Fig. 2). La evolución posterior fue favorable permitiendo reducir lentamente la dosis de biotina hasta la mitad de la dosis inicial (10 mg/d). La niña tiene en la actualidad 3 años y medio y presenta una discreta hipotonía, con un retardo del lenguaje (trilingüismo añadido) y una comprensión adecuada para la edad. Asiste a una escuela normal y centro de atención precoz, sigue dieta normal y sólo recibe diariamente 10 mg de biotina por vía oral.

Los potenciales evocados auditivos demostraron una leve hipoacusia neurosensorial que se mantiene inmodificada en la actualidad, mientras que los potenciales evocados visuales fueron normales.

## Comentarios

El déficit múltiple de carboxilasas se debe a dos entidades distintas: deficiencia de biotinidasa y deficiencia de holocarboxilasa sintetasa<sup>(1-7)</sup> (Tabla I). La forma neonatal de la enfermedad está causada, generalmente, por el defecto de la actividad enzimática de holocarboxilasa sintetasa. Esta forma es muy poco frecuente, predominando los síntomas cutáneos (alopecia, dermatitis) y convulsiones<sup>(8)</sup>. Suele cursar con cetoacidosis, hiperamoniemia y coma.

La biotinidasa es una enzima que cataliza la liberación de biotina a partir de biocitina y tiene un importante papel tanto en

el reciclaje de la biotina endógena como en la utilización de la biotina dietética. Los pacientes afectados de dicho déficit suelen debutar algo más tarde, en los primeros meses de vida, con convulsiones, hipotonía, ataxia, dificultad respiratoria y estridor laríngeo; posteriormente aparecen déficits neurosensoriales (auditivos y visuales), deterioro neurológico y alteraciones cutáneas con alopecia<sup>(1,7,9,10)</sup>.

Se postula que las alteraciones del metabolismo de los ácidos grasos que se producen en estas enfermedades juegan un importante papel en la aparición de las alteraciones cutáneas<sup>(11)</sup>. El acúmulo del lactato a nivel del sistema nervioso central da lugar a un edema cerebral, desmielinización y posterior atrofia cerebral<sup>(12,13)</sup>.

También se han descrito casos con una severa inmunodeficiencia combinada<sup>(14)</sup>, y recientemente, casos con síndrome de West debidos al déficit de biotinidasa<sup>(15)</sup>. Se han descrito déficits parciales que pueden permanecer asintomáticos o manifestar síntomas muy leves de la enfermedad, que responden muy bien a los suplementos de biotina<sup>(16)</sup>.

La expresión clínica de este trastorno es muy amplia. Aparte del caso que aquí describimos, hemos tenido la oportunidad de vivir la experiencia de otro paciente, que se manifestó con un cuadro de ataxia intermitente y neuropatía periférica, con buena respuesta terapéutica (Dra. A. Vernet, observación personal).

El déficit de biotinidasa, desde el punto de vista metabólico, se presenta con una acidosis láctica con cetosis y una excreción de ácidos orgánicos característica del defecto múltiple de carboxilasas (elevación de los ácidos láctico, 3-hidroxiisovalérico, 3-metilcrotonilglicina, metilcátrico, 3-hidroxi propiónico). Las actividades de las carboxilasas en leucocitos (si se valoran previamente a la administración de biotina) están disminuidas, pero en fibroblastos son normales, a diferencia de lo que ocurre en el déficit de holocarboxilasa sintetasa (Tabla I). Por otro lado, la actividad de la biotinidasa plasmática muestra una notable disminución en relación a los valores control, lo que permite establecer su diagnóstico diferencial.

Se ha demostrado, y lo hemos podido confirmar personalmente, que el tratamiento con dicha vitamina tiene efectos beneficiosos muy rápidos permitiendo el control de las crisis, al tiempo que mejora rápidamente el registro EEG y, especialmente, el estado general del paciente. Cuando el tratamiento se administra precozmente no suele observarse deterioro neurológico ni sensorial, desapareciendo paulatinamente las alteraciones cutáneas<sup>(1,2,7,12,13)</sup>. En los casos en que la administración de biotina se efectuó algo tardíamente la secuela más constante fue una sordera neurosensorial y atrofia óptica<sup>(19)</sup>.

Se han descrito más casos con deficiencia de biotinidasa que de holocarboxilasa sintetasa, incluso se ha estimado su frecuencia. La experiencia combinada de 29 programas de detección precoz neonatal realizados en 12 países aporta una incidencia de 1:40.000-70.000 recién nacidos vivos, si bien los casos diagnosticados por su fenotipo clínico muestran una incidencia más baja<sup>(1,6)</sup>.

La deficiencia múltiple de carboxilasas (deficiencia de biotinidasa o deficiencia de holocarboxilasa sintetasa) es de las po-

cas enfermedades neurometabólicas que dispone de un tratamiento sustitutivo, eficaz y definitivo, a la vez que fácil de administrar. Ciertamente, no son entidades frecuentes pero es importante identificarlas. En el período neoatal fallecen algunos pacientes etiquetados falsamente de muerte neonatal por sepsis, dificultad respiratoria o paro cardiorrespiratorio. En el período de lactante se diagnostican erróneamente de síndrome de Leigh o sepsis<sup>(17,18)</sup>. Una sospecha diagnóstica temprana y un tratamiento precoz pueden evitar esta situación y resultar, por ello, mucho más efectivos que el establecimiento de programas de detección masiva<sup>(6)</sup>.

Por ello, frente a un paciente con síntomas neurológicos y cutáneos poco específicos o recidivantes, acompañados de alteraciones metabólicas se debe realizar un perfil de ácidos orgánicos con el fin de estudiar un posible defecto del metabolismo de la biotina. También es importante tener presente esta patología e investigarla frente a un recién nacido o lactante con crisis recidivantes de etiología no aclarada, e incluso frente a todo paciente con síndrome de West idiopático. Una vez recogidas las muestras de plasma y orina correspondientes, recomendamos administrar empíricamente biotina (10 mg/12 h), lo que nos permite observar la respuesta clínica, en espera de los resultados bioquímicos definitivos. Una vez confirmado el diagnóstico, si se tratara de una deficiencia de biotinidasa se deberá reducir paulatinamente la dosis de biotina hasta llegar a los 10 mg/día. Si por el contrario, se tratara de una deficiencia de holocarboxilasa sintetasa, la dosis óptima deberá obtenerse a través de la monitorización de la excreción de ácidos orgánicos hasta conseguir su total normalización. En nuestra observación, la familia dejó de administrar el fármaco a la paciente durante 10 días, con lo que reaparecieron las crisis convulsivas, las alteraciones cutáneas y la afectación del estado general, que cedieron nuevamente a las 12 horas de su reintroducción.

Se ha descrito algún caso de deficiencia de biotinidasa que, a pesar del tratamiento correcto, cursa con una marcada regresión neurológica, ataxia y afectación intelectual progresiva<sup>(20)</sup>, postulándose que el daño neurológico pudiera estar en relación con la elevada concentración cerebral de biotina frente a la baja concentración de biotina<sup>(7,21)</sup>. En algunos casos son necesarias dosis sustitutivas más altas de biotina para lograr el efecto terapéutico deseado<sup>(21)</sup>.

Estas enfermedades se heredan con carácter autosómico recesivo y existe la posibilidad del diagnóstico prenatal y de estudio familiar de portadores.

Por todo ello, concluimos que el pediatra, neonatólogo, y neuropediatra deben conocer este grupo de enfermedades y tenerlas presentes en el diagnóstico diferencial de todo niño con síntomas neurológicos agudos o recidivantes, poco específicos en general, acompañados o no de alteraciones cutáneas y acidosis metabólica. Un tratamiento sustitutivo instaurado precozmente puede salvar la vida del paciente, al tiempo que le permite resolver la mayoría de problemas planteados. La confirmación diagnóstica implica el tratamiento con biotina durante toda la vida, con buenas expectativas de futuro, siempre y cuan-

do no se hayan manifestado déficits neurológicos o sensoriales previos al inicio del tratamiento.

## Agradecimientos

Agradecemos la excelente colaboración técnica del Sr. J. Moreno (Hospital Sant Joan de Déu) y a las Sras. C. Llordés y C. Ogg (Institut de Bioquímica Clínica).

## Bibliografía

- 1 Wolf BG, Heard GS. Disorders of biotin metabolism: En: Scriver CRA, Beaudet L, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 1989; 2083-2103.
- 2 Nyham WL. Multiple Carboxylase deficiency. *Int J Biochem* 1988;**20**:363-370.
- 3 Bartlett K Ghneim HK, Stirk J, Wastell H. Enzyme studies in Biotin-responsive Disorders. *J Inher Metab Dis* 1985; Suppl (1):46-52.
- 4 Wolf B, Grier RE, Secor McVoy JR, Heard GS. Biotinidase Deficiency: A Novel Vitamin Recycling Defect. *J Inher Metab Dis* 1985; Suppl (1):53-58.
- 5 Wolf B, Heard GS. Screening for Biotinidase Deficiency in Newborns: Worldwide Experience. *Pediatrics* 1990;**85**:512-517.
- 6 Wolf B. Worldwide Survey of Neonatal Screening for Biotinidase Deficiency. *J Inher Metab Dis* 1991;**14**:923-927.
- 7 Wastell HJ, Bartlett K, Dale G, Shein A. Biotinidase deficiency: a survey of 10 cases. *Arch Dis Child* 1988;**63**:1244-1249.
- 8 Michalsky AJ, Berry GT, Segal S. Holocarboxylase Synthetase Deficiency: 9 year Follow-up of a patient on Chronic Biotin Therapy and a Review of the Literature. *J Inher Metab Dis* 1989;**12**:312-316.
- 9 Schibiger G, Cafilish U, Baumgartner R, Suormala T, Bachman C. Biotinidase Deficiency: Clinical Course and Biochemical Findings. *J Inher Metab Dis* 1984;**7**:129-130.
- 10 Tokatli A, Coskum T, Özalp I, Günay M. The major presenting symptom in a biotinidase-deficient patient: Laryngeal stridor. *J Inher Metab Dis* 1992;**15**:281-282.
- 11 Mock DM, Mock NI, Johnson SB, Holman RT. Effects of Biotin Deficiency on Plasma and Tissue Fatty Acid Composition: Evidence for Abnormalities in Rats. *Pediatr Res* 1988;**24**:396-401.
- 12 Ramaekers VTH, Brab M, Rau G, Heiman G. Recovery from Neurological Deficits Following Biotin Treatment in a Biotinidase Km Variant. *Neuropediatrics* 1993;**24**:98-102.
- 13 Bousounis DP, Camfield PR, Wolf B. Reversal of Brain Atrophy with Biotin Treatment in Biotinidase Deficiency. *Neuropediatrics* 1993;**24**:214-217.
- 14 Hurvitz H, Israeli TG, Elpeleg ON, Klar A, Amir N. Biotinidase Deficiency Associated with Severe Combined Immunodeficiency. *Lancet* 1989;**i**:228-229.
- 15 Kalayci O, Coskum T, Tokatli A y cols. Infantile spasms as the initial symptom of biotinidase deficiency. *J Pediatr* 1994;**124**:103-104.
- 16 Secor McVoy JR, Levy HL, Lawler M y cols. Partial biotinidase deficiency: Clinical and Biochemical features. *J Pediatr* 1990;**116**:78-83.
- 17 Mitchell G, Ogier H, Munnich A y cols. Neurological Deterioration and Lactic Acidemia in Biotinidase Deficiency. A treatable Condition Mimicking Leigh's Disease. *Neuropediatrics* 1986;**17**:129-131.
- 18 Baumgartner ER, Suormala TM, Wick H y cols. Biotinidase Deficiency: A Cause of Subacute Necrotizing Encephalomyelopathy. Report of a Case with Lethal Outcome. *Pediatr Res* 1989;**26**:260-265.
- 19 Taitz LS, Leonard JV, Bartlett K. Long term auditory and visual complications of biotinidase deficiency. *Early Hum Dev* 1985;**11**:325-331.
- 20 Israeli TG, Hurvitz H, Klar A y cols. Deteriorating Neurological and Neuroradiological Course in Treated Biotinidase Deficiency. *Neuropediatrics* 1993;**24**:103-106.
- 21 Diamantopoulos N, Painter MJ, Wolf B y cols. Biotinidase deficiency: Accumulation of lactate in the brain and response to physiologic doses of biotin. *Neurology* 1986;**36**:1107-1109.
- 22 Riudor E, Vilaseca MA, Briones P y cols. Requirement of high biotin doses in a case of biotinidase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1989;**12**:338-339.