

M.L. Couce Pico, F. Martín-Torres,  
D.E. Castiñeiras<sup>1</sup>, J.R. Alonso-Fernández<sup>1</sup>,  
J.M. Fraga

*An Esp Pediatr 1999;50:504-506.*

### Introducción

El déficit de biotinidasa (McKusick 253260) es un trastorno metabólico de herencia autosómica recesiva poco frecuente, cuyo hecho fisiopatológico central radica en una alteración del metabolismo de la biotina que origina una deficiencia múltiple en carboxilasas. Sus consecuencias metabólicas características son debidas al papel que las carboxilasas juegan en la gluconeogénesis, síntesis de ácidos grasos y catabolismo de aminoácidos. Su espectro clínico es amplio e inespecífico, predominando los signos dermatológicos y neurológicos. En la época neonatal se manifiesta, generalmente, con hipotonía muscular, convulsiones, ataxia, y retraso del desarrollo, y con menos frecuencia, aparecen síntomas como déficit auditivo, dermatitis, alopecia, atrofia óptica e inmunodeficiencia. También se ha sugerido su papel en el síndrome de muerte súbita infantil<sup>(1-4)</sup>. La inespecificidad de su sintomatología, dificulta su sospecha diagnóstica.

Suele acompañarse de acidosis láctica con cetosis. El patrón de ácidos orgánicos en orina, mostrará aumentada la excreción de los ácidos 3-hidroxiisovalérico, metilcátrico, 3-hidroxipropiónico y 3-metilcrotonilglicina. Su diagnóstico específico rutinario se realiza mediante la medición de la actividad de la biotinidasa plasmática y el estudio de la actividad de las carboxilasas en leucocitos y fibroblastos. El tratamiento radica en la suplementación con biotina, que administrada precozmente en el período neonatal impide la expresión clínica de la enfermedad. En edades posteriores, el tratamiento puede ser sólo parcialmente efectivo, no revirtiendo el daño neurológico ya instaurado<sup>(1,2,5,6)</sup>. De ahí la importancia de un diagnóstico precoz, que es hoy posible mediante la detección de la deficiencia de biotinidasa en las pruebas de "screening" metabólico neonatal e incluso prenatalmente por estudios en líquido amniótico<sup>(2,7)</sup>.

Presentamos dos casos de deficiencia total de biotinidasa detectados en el "screening" neonatal y confirmados posterior-

## Deficiencia de biotinidasa: Importancia de su diagnóstico neonatal y tratamiento precoz

mente mediante estudios enzimáticos, en los que la instauración inmediata de suplementación con biotina, probablemente favoreció y permitió su desarrollo normal hasta el momento actual.

### Observaciones clínicas

**Caso 1 (A.R.R.).-** Segundo hijo varón de padres sanos sin antecedentes de consanguinidad ni patología familiar reseñable. Embarazo controlado y bien tolerado. Nace por parto vaginal espontáneo, con buena vitalidad y adaptación espontánea (Apgar 9-10), pesando 3.500 gramos y no revelando anomalías reseñables en la exploración física. En muestra tomada a los cinco días de vida en las pruebas de detección precoz de metabolopatías en sangre seca en papel, se sospecha ausencia de actividad en biotinidasa. Dicho resultado se confirmó de nuevo en sangre seca en papel y además en muestra plasmática, donde no se detectó actividad alguna de dicha enzima, estableciéndose, por tanto, el diagnóstico de déficit completo de biotinidasa. Se realizó cuantificación de carboxilasas en linfocitos de sangre periférica, observándose una ligera disminución de la actividad piruvato-carboxilasa (51% de la media de los controles), y estando las demás actividades carboxilasas dentro del rango de normalidad. El resto de exploraciones complementarias llevadas a cabo, incluyendo estudio de ácidos orgánicos en orina, equilibrio ácido-base y cuerpos cetónicos en sangre y orina, fueron normales. El niño seguía presentando una exploración física y neurológica normal. A los veintidós días de vida se instaura tratamiento con biotina oral (20 mg/día). Actualmente el niño tiene 2 años y medio, continúa recibiendo suplemento oral con biotina (10 mg/día), y en ningún momento ha presentado descompensación metabólica alguna.

El estudio familiar evidenció actividad intermedia de biotinidasa en los padres y hermana.

Desde el punto de vista genético-molecular se encontró que nuestro paciente era homocigoto para una doble mutación: G511>A y G1330>C, que originan A171T y D444H respectivamente. Además se encontró un polimorfismo en C444>A, aunque sin cambios en el correspondiente aminoácido.

**Caso 2 (A.G.M.).-** Mujer primogénita de padres no consanguíneos. La madre padece dermatitis eccematosa crónica no filiada. No presentó incidencias ni durante el embarazo ni en el parto. Pesó al nacer 3.160 gramos. La exploración física de la niña al nacer era normal. En muestra tomada a los cinco días de

Servicio de Neonatología. Departamento de Pediatría. Laboratorio de Metabolopatías<sup>1</sup>. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (C.H.U.S). Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela

*Correspondencia:* Federico Martín-Torres. Secretaría de Neonatología. Departamento de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. c/ Galeras, s.n. 15706 Santiago de Compostela

*Recibido:* Mayo 1998

*Aceptado:* Septiembre 1998

Tabla I Resumen de los resultados de las principales exploraciones complementarias realizadas en nuestros pacientes

	Caso 1	Caso 2
<b>Determinaciones en sangre:</b>		
Actividad sérica biotinidasa	No detectable	No detectable
Carboxilasas linfocitarias	↓ piruvato carboxilasa	N
Lactato sérico (VN:0,67-1,80mM)	↑ 2,94	↑ 3,06
Cuerpos cetónicos	N	N
Aminoácidos plasmáticos	N	N
<b>Determinaciones en orina:</b>		
Aminoácidos urinarios	N	N
Ácidos orgánicos (mMol/Mol creat.):		
Láctico (VN<100)	32,19	15
3-OH-propiónico (VN< 20)	indetectable	Indetectable
3-OH-isovalérico (VN:0-46)	4,26	3
Metilcrotonilglicina (VN:0)	0	0
Metilcitrato (VN:0-12)	Indetectable	indetectable
<b>Estudio genético:</b>	Homocigosis G511>A(A171T) y G1330>C(D444H)	Heterocigosis G511>A (A171T), G1330>C(D444H) y C896>T(A299V)

( ).- Rango de valores considerados normales.

edad, se realizó escrutinio de metabolopatías en sangre seca en papel, donde se evidenció falta total de actividad en biotinidasa. Este resultado, al igual que en el caso anterior, se confirmó mediante la repetición en papel, y estudio de actividad de biotinidasa plasmática (actividad indetectable). El estudio de cuantificación en linfocitos en sangre periférica, no mostró disminución de actividad en ninguna de las carboxilasas. En orina presentaba una excreción normal de los metabolitos relacionados con una deficiencia de biotinidasa. El resto de exploraciones complementarias fue normal, excepto el lactato sérico, con niveles ligeramente elevados (3,07 mM). El examen físico de la niña no mostraba alteraciones detectables. Se inicia tratamiento oral con biotina (20 mg/día) a los 18 días de vida. En el momento actual, la niña tiene dos años y siete meses de edad, recibe biotina oralmente (10 mg/día), y no ha presentado complicación alguna relacionada con su trastorno metabólico.

Sus padres tienen valores intermedios de actividad de biotinidasa, como corresponde a portadores de dicha enfermedad.

El estudio genético evidenció la presencia de heterocigosis para la misma doble mutación que el caso 1 (i.e. G511>A y G1330>C), heterocigosis para C896>T (una mutación sin sentido que origina A299V), así como un polimorfismo en C1413>T (sin repercusión en el aminoácido).

En la tabla I se puede observar, de forma resumida, los resultados de las principales exploraciones complementarias realizadas en ambos casos.

## Discusión

Aportamos dos casos de déficit total de biotinidasa controlados en nuestra Consulta de Metabolismo del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, y que

fueron detectados neonatalmente en el Programa de Detección Neonatal de nuestra Comunidad. El hecho de que nuestros pacientes no presentasen manifestaciones clínicas derivadas de la enfermedad, es debido a que todavía no se habían deplecionado por completo sus reservas de biotina, con lo que no hubo tiempo de que se acumulasen los metabolitos intermedios, y consecuentemente apareciese su repercusión clínica.

El déficit de biotinidasa es un trastorno potencialmente tratable, mediante la suplementación diaria con biotina. La dosis requerida de biotina se acepta que debe ser de 10 mg/día, si bien en aquellos casos excepcionales en los que la evolución no es favorable con esta dosis se puede llegar a los 40 mg/día para lograr el efecto terapéutico deseado<sup>(8)</sup>. La acción terapéutica de la biotina es rápida: en los casos previamente sintomáticos produce una importante mejoría del estado general, se controlan las crisis convulsivas clínicas y electroencefalográficamente, y se resuelven las lesiones cutáneas que puedan presentar. Sin embargo, cuanto más tardía es la instauración de este tratamiento, más probable es la aparición de secuelas permanentes, siendo el retardo psicomotor, la atrofia óptica y la sordera neurosensorial las más frecuentemente observadas<sup>(3,9,10)</sup>. Por otro lado, se ha demostrado cómo la suplementación con biotina de probandos afectados, previene sus manifestaciones clínicas. La evolución en los casos que presentamos ha sido favorable con una dosis diaria de 10 mg/día: no han presentado hasta el momento actual ninguna manifestación derivada de su enfermedad, y al igual que en la revisión que hemos hecho de la literatura, no se han detectado efectos secundarios al tratamiento suplementario con biotina.

Un diagnóstico y un tratamiento precoces deberían prevenir la aparición de cualquier secuela derivada de la enfermedad. El cri-

baje neonatal metabólico por el que pasan todos los recién nacidos vivos, constituye el momento idóneo para su diagnóstico precoz, mediante la inclusión en dicho despistaje del estudio de la actividad de biotinidasa en sangre. Para la realización de dicha prueba, se emplea la misma muestra de sangre impregnada en papel que se utiliza para la detección de hiperfenilalaninemia. En nuestra Comunidad se emplea una prueba colorimétrica basada en el método descrito por Heard y cols.<sup>(11)</sup>, con algunas pequeñas modificaciones. Esta prueba es fácil de realizar, tiene un coste bajo y posee una sensibilidad de 100% y una especificidad de 99,4%. En Estados Unidos y Canadá se realiza en más de un tercio de sus estados<sup>(2,6,12)</sup>. En Europa su uso está menos generalizado<sup>(13,14)</sup>, y concretamente en España, Galicia es la única Comunidad que incluye esta prueba en su Programa de Detección Neonatal.

Desde su instauración en Galicia en abril de 1987, se han detectado dos casos de déficit total, lo que supone una incidencia de un caso por cada 103.634 recién nacidos vivos. Revisando la literatura encontramos estimaciones que oscilan entre 1 cada 27.000 y 1 cada 277.000<sup>(6,14)</sup>. Sin embargo, aunque su incidencia es baja, se trata de un proceso con alta mortalidad y morbilidad, para el que existe un tratamiento efectivo, tratamiento que será tanto más eficaz, cuanto más precozmente sea instaurado. Este es quizás el argumento fundamental a la hora de promover la inclusión de la detección del déficit de biotinidasa en los "screening" metabólicos neonatales. Por otro lado, el abanico sintomático de esta enfermedad es muy amplio e inespecífico, con lo que su diagnóstico clínico es difícil y, generalmente, tardío. Si a todo esto añadimos que la detección en sangre del déficit de biotinidasa es técnicamente fácil de realizar y posee unos costes aceptables, nos parece justificado el instaurar programas piloto de detección de la deficiencia de biotinidasa que confirmen su eficiencia, de cara a una futura inclusión sistemática en el "screening" metabólico neonatal.

### Agradecimientos

Nuestro especial agradecimiento a Magdalena Ugarte del Departamento de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid, y a Barry Wolf, de la Universidad de Virginia (U.S.A.), en cuyo laboratorio se llevó a cabo el estudio

de las mutaciones genéticas en nuestros pacientes.

### Bibliografía

- 1 Wolff B, Heard GS. Disorders of biotin metabolism. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 1989:2083-2099.
- 2 Thibodeau DL, Wolf B. Biotinidase deficiency. Virginia: Virginia Commonwealth University, 1993:1-30.
- 3 Ramaekers VTh, Suormala TM, Brab M, Duran R, Heimann G, Baumgartner ER. A biotinidase Km variant causing late onset bilateral optic neuropathy. *Arch Dis Child* 1992; **67**:115-119.
- 4 Schürmann M, Engelbrecht V, Lohmeier K, Lenard MG, Wendel U, Gärtner J. Cerebral metabolic changes in biotinidase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1997; **20**:755-760.
- 5 Dunkel G, Scriver CR, Clow CL, Melançon S, Lemieux B, Grenier A, Laberge. Prospective ascertainment of complete and partial serum biotinidase deficiency in the newborn. *J Inher Metab Dis* 1989; **12**:131-138.
- 6 Wolf B, Heard GS. Screening for biotinidase deficiency in newborns: Worldwide experience. *Pediatrics* 1990; **85**:512-517.
- 7 Wolf B. Disorders of biotin metabolism: treatable neurological syndromes. En: Rosenberg RN, Prusiner BS, DiMauro S, Barchi RL and Kunkel LM eds. The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease. Butterworth, Stoneham, 1992: 569-581.
- 8 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.
- 9 Hymes J, Wolf B. Biotinidase and its roles in biotin metabolism. *Clin Chim Acta* 1996; **225**:1-11.
- 10 Campistol J, Vilaseca MA, Ribes A, Riudor E. Déficit de biotinidasa. Forma de presentación y respuesta al tratamiento. *An Esp Pediatr* 1996; **44**:389-392.
- 11 Heard GS, Secor McVoy JR, Wolf B. Screening method for biotinidase deficiency in newborns. *Clin Chem* 1984; **30**:125-127.
- 12 Frederick DL, Rodríguez-Anza S. Newborn screening for biotinidase deficiency: pilot study and follow-up of identified cases. *Screening* 1992; **1**:37-47.
- 13 Lawler MG, Kennedy R, Girdwood RWA, King MD, Wolf B, Levy H. Neonatal screening for biotinidase deficiency. A pilot study in Scotland. *J Inher Metab Dis* 1989; **12**:344-345.
- 14 Widhalm K, Wintersperger U, Bischof S, Brix R. Screening for bioti-