

Deficiencia de biotinidasa. Presentación de un caso.

Biotinidase deficiency: a case presentation.

Jazminia Anayl Moreno Arango,^I Aracelis Martínez Rubio,^{II} Laritza Matínez Rey,^{III} Beatriz Suárez Bessil,^{IV} Yadira Valdés Fraser.^V

Resumen

La deficiencia de biotinidasa es un desorden de herencia autosómica recesiva, los pacientes afectados con la enfermedad pueden presentar crisis convulsivas, hipotonía, ataxia, rash cutáneo, alopecia y problemas neurológicos. Se presenta un caso con baja actividad enzimática detectado por el Programa Nacional de Pesquisaje Neonatal con la tecnología SUMA, que fue confirmado como deficiente de biotinidasa en el Centro Nacional de Genética Médica mediante el método cuantitativo colorimétrico, con un valor de actividad enzimática de 0,09 nmol/mL/min. Este caso constituye el primer diagnóstico confirmatorio de deficiencia de biotinidasa profunda en la provincia Guantánamo, lo que permitió brindar un asesoramiento genético certero a la familia.

Palabras clave: Pesquisaje neonatal, deficiencia de biotinidasa, asesoramiento genético.

Abstract

Biotinidase deficiency is an inheritable autosomal recessive disorder, with the affected patients suffering convulsive crises, hypotonia, ataxia, skin rash, alopecia and neurological disorders. A low enzymatic case is presented, detected by the National Neonatal Screening Program using the SUMA technology that was confirmed as biotinidase deficient in The National Center of Medical Genetics by means of the colorimetric quantitative method, as having an enzymatic activity value equal to 0,09 nmol/mL/min. This case constitutes the first confirmatory diagnosis of deep biotinidase deficiency in Guantánamo province, allowing giving the family an accurate genetic counseling.

Keywords: Biotinidase, biotinidase deficiency, diagnosis.

^I Máster en Ciencias en Farmacia Clínica. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Investigador Agregado. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba. Email: jamar@cngen.sld.cu.

^{II} Máster en Atención Integral al Niño. Especialista en Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Guantánamo. Cuba.

^{III} Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

^{IV} Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Asistente. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

^V Ingeniera Química. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba

Introducción

Los errores innatos del metabolismo son enfermedades raras y constituyen una causa frecuente de mortalidad y morbilidad en la infancia con una frecuencia de 1/2 000 nacidos vivos.¹ La deficiencia de biotinidasa es un trastorno metabólico autosómico recesivo, caracterizado por la deficiencia o ausencia de la enzima biotinidasa (biotina-amida amidohidro), provocando alteraciones en el metabolismo de la biotina. El cuadro clínico de la enfermedad aparece entre el tercer y sexto mes de vida, pero puede manifestarse tan temprano como en la primera semana de nacimiento y tan tarde como a los diez años de edad.² 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. Esta vitamina está presente en muchos alimentos tales como carne, yema de huevo e hígado, y existe una producción endógena por la flora intestinal. Su absorción se produce en el intestino delgado siendo transportada por la sangre hasta la célula. Allí, mediante la acción de la holocarboxilasa sintetasa se asocia a las carboxilasas contribuyendo a 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.³ Se plantea que no predomina uno u otro sexo y la incidencia ha sido estimada de 1 en 110 000 para deficiencia total y 1 en 60 000 para deficiencia parcial.²

La enfermedad se clasifica atendiendo al porcentaje de actividad enzimática. Los individuos con deficiencia profunda presentan una actividad inferior al 10 % de la actividad media normal en suero y la deficiencia parcial se diagnostica en pacientes que presentan niveles de actividad entre el 10 %-30 %. Dentro de la sintomatología inicial suelen estar presentes las manifestaciones relacionadas con el sistema nervioso, siendo las más frecuentes hipotonía muscular, ataxia y retraso en el desarrollo psicomotor.⁴⁻⁶ También aparecen pérdida de la audición, atrofia óptica, alopecia, problemas respiratorios, dermatitis, conjuntivitis, convulsiones, infecciones fúngicas e inmunodeficiencias.^{7,8} Dentro de las manifestaciones bioquímicas más frecuentes se incluyen la acidosis cetoláctica y la aciduria orgánica. El tratamiento consiste en administrar dosis de biotina de 5 a 20 mg y su efectividad va a depender de la precocidad y

precisión en el diagnóstico.⁹

Presentación del caso

El caso se presenta una vez obtenido el consentimiento informado de los padres para la publicación de los resultados de laboratorio, de manera expresa y por escrito.

Paciente, proveniente de la provincia Guantánamo, sexo femenino, color de la piel blanca, producto de un parto distóxico por cesárea a las 37,3 semanas de gestación, peso de 3 650 g, llanto fuerte, apgar 9/9 y de padres no consanguíneos sin antecedentes patológicos de interés. A los 15 días de nacida comenzó a presentar convulsiones tónico clónicas, seguidas de alopecia, dermatitis y conjuntivitis.

La paciente fue diagnosticada como positiva para déficit de biotinidasa, a través del estudio neonatal por tecnología SUMA realizado en muestra de sangre tomada mediante punción en el talón del bebé, al quinto día de nacimiento. El ensayo empleado fue el ultramicroensayo colorimétrico cualitativo en sangre seca sobre papel de filtro. Este método tiene como fundamento la medición de la actividad hidrolítica de la enzima ante el sustrato biotin-ácido-p-aminobenzoico (BPABA) en condiciones de PH= 6,0 y temperatura de 37 °C.¹⁰ Es un método poco costoso y orientador, pero no brinda el valor de actividad enzimática, de ahí la importancia de emplear un ensayo cuantitativo para dar el resultado concluyente de la enfermedad. La confirmación de la deficiencia enzimática se efectuó exactamente al mes de nacida la niña. Para ello se empleó el método descrito por Wolf y colaboradores en 1983, validado en el Centro Nacional de Genética Médica. Este procedimiento utiliza el biotinil- ácido p-aminobenzoico como sustrato y se basa en la determinación espectrofotométrica de los niveles de ácidos p-aminobenzoicos liberados producto de la acción hidrolítica de la enzima biotinidasa, a una longitud de onda de 546 nm.¹¹ Los valores de referencia del laboratorio son: 1,22 - 2,0 nmol/mL/min para deficiencia parcial y 0,1 - 0,38 nmol/mL/min para deficiencia profunda, en este caso se obtuvo un valor de 0,09 nmol/mL/min.

Discusión

El programa de diagnóstico precoz de errores congénitos del metabolismo se inició en nuestro país en el año 1983, con el pesquisaje neonatal para fenilcetonuria.¹² Ya a partir del año 2005 se extienden estos estudios hacia otras enfermedades metabólicas incluyendo la deficiencia de biotinidasa, detectándose hasta la fecha 10 casos positivos.¹³

La pesquiza para la deficiencia de biotinidasa se realiza en más de 25 países entre los que podemos citar Escocia, España, Argentina, Austria, Japón y Estados Unidos, en este último se han confirmado 146 pacientes, 76 con deficiencia profunda y 66 con deficiencia parcial.^{4,6}

En estos casos si el tratamiento es tardío los problemas auditivos, visuales o de desarrollo físico y mental suelen ser irreversibles, por ello es necesario el diagnóstico en el periodo neonatal para iniciar la terapia con biotina, antes de que aparezcan daños neurológicos permanentes.

El caso que se presenta inicialmente fue tratado con

15 mg diarios de biotina, dosis que posteriormente se aumentó a 20 mg, lo que permitió el fortalecimiento de habilidades motoras, mejora en el aprendizaje, control sobre las crisis de convulsiones y conjuntivitis. En la actualidad la paciente tiene 5 años de edad y se encuentra incorporada a la escuela con un rendimiento escolar normal.

Este caso constituye el primer diagnóstico confirmatorio de deficiencia de biotinidasa profunda en la provincia Guantánamo, lo que permitió implementar la terapia adecuada para el tratamiento del paciente y brindar un asesoramiento genético certero a la familia.

Referencias bibliográficas

- 1- Campistol J. Orientación diagnóstica de las enfermedades heredometabólicas basada en la clínica, estudios metabólicos y neuromigenológicos. Medicina. 2013;73(Supl. I):55-62.
- 2- Cortez Rodríguez R, García Díaz Y, García Parra G. Hipoglicemia neonatal refractaria como presentación de déficit de biotinidasa. Venez Puer Ped. 2009;72(21).
- 3- Moreno Arango J, Texidor Llopiz L. Deficiencia de Biotinidasa. Rev Biomed. 2005;16(3):185-196.
- 4- González Reyes E, Marrero González N. Deficiencia de Biotinidasa. Bioquímica. 2002;27(3):80-86.
- 5- Pérez Delgado R, Lafuente Hidalgo M, López Pisón J. Epilepsia de inicio entre el mes y los tres meses de vida: nuestra experiencia de 11 años. Rev Neurología. 2010;5(2):90-95.
- 6- Scriver CH, Beaudet A, WilliamS. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001.
- 7- S Rahman S: Late presentation of biotinidase deficiency with acute visual loss and gait disturbance. Developmental Medicine & Child Neurology. 1997;39: 830-831.
- 8- Wheless J W. Infantile spasms (West syndrome): update and resources for pediatricians and providers to share with parents. BMC Pediatrics. 2012;12:108.
- 9- Alfadhel M. Drug treatment of inborn errors of metabolism: a systematic review. Arch Dis Child. 2013;98:454-461.
- 10- Villasante Soto G, Vales Almodóvar M, Gómez Hernández T. Cribaje para la deficiencia de biotinidasa en recién nacidos en Cuba. Rev Esp Pediatr. 2002;58(2):91-95.
- 11-Wolf B, Grier RE, Allen RJ. Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficiency. Clin Chem Acta. 1983;30:125-127.
- 12- Perdomo Arrién J, Luna Ceballos E. El programa de diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos en la provincia de Matanzas: 1988-2008. Rev Cub Genét Comunit. 2009;3(2):51-63.
- 13- Registro Estadístico de la Subdirección de Asistencia Médica del Centro Nacional de Genética Médica.