

La importancia de una ley a tiempo. Presentación de un caso de deficiencia de biotinidasa no diagnosticado por pesquisa neonatal

The importance of a law on time. Presentation of a girl with biotinidase deficiency who was not picked up through the neonatal screening

Dra. Luisa B. Bay^a, Dra. Silvina de Pinho^a, Dr. Hernán D. Eiroa^a, Dra. Inés Otegui^a y Dra. Romina Rodríguez^a

RESUMEN

En agosto de 2008, la Provincia de Buenos Aires no había adherido a la Ley Nacional 26279, que establece la obligatoriedad de la pesquisa neonatal para la deficiencia de biotinidasa, entre otras enfermedades. En esa fecha, nace en la Provincia de Buenos Aires una niña que derivan desde una terapia intensiva pediátrica al Hospital Nacional de Pediatría "Dr. Prof. J. P. Garrahan", a los 58 días de vida, por alteración del sensorio, acidosis metabólica, hiperlacticoacidemia, alopecia, conjuntivitis y erupción cutánea eritematosa escaldada. Por esta clínica (de 13 días de evolución) se mide la actividad plasmática de biotinidasa, que resultó baja. Se inicia tratamiento con biotina y reversiones rápidamente las alteraciones bioquímicas que presentaba. Si se hubiera hecho la pesquisa neonatal, esta niña no hubiera estado expuesta a riesgo de muerte por la enfermedad y se hubiese asegurado (por el inicio presintomático del tratamiento), un desarrollo normal, ya que las lesiones neurológicas no siempre retrogradan o no lo hacen *ad integrum*. **Palabras clave:** pesquisa neonatal, biotinidasa, alopecia, convulsiones neonatales.

SUMMARY

In August 2008, the province of Buenos Aires had not adhered to the National law number 26279, that establishes the obligatory nature of the neonatal screening for biotinidase deficiency, among other diseases. In that date, a girl was born in Buenos Aires. She was admitted in the Hospital "J. P. Garrahan" with lethargy, metabolic acidosis, hyperlactacidemia, alopecia, conjunctivitis and scaly erythematous eruption in trunk, at 58 days of life, from a pediatric intensive care unit. Due to this clinic (13 days of evolution), a biotinidase assay in serum was done. This was abnormally low. She initiates treatment with biotin and the biochemical abnormalities revert quickly. If the neonatal screening had been done, this girl wouldn't have been exposed at risk of death, and a normal development would have been assured (by the presymptomatic beginning of the treatment), since the neurological injuries not always go back *ad integrum*. **Key words:** neonatal screening, biotinidase, alopecia, neonatal seizures.

a. Unidad de Errores Congénitos del Metabolismo. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Conflicto de intereses: Nada que declarar.

Correspondencia:

Dra. Luisa Beatriz Bay: bay.luisa@gmail.com

Recibido: 17-11-08

Aceptado: 24-7-09

INTRODUCCIÓN

En el año 2007, se sancionó la Ley Nacional 26279 que establece la obligatoriedad de la pesquisa neonatal para la detección de fenilcetonuria, hipotiroidismo, fibrosis quística, galactosemia, hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de biotinidasa, retinopatía del prematuro, Chagas y sífilis en los establecimientos públicos de gestión estatal o de la seguridad social y privados de la República Argentina, en los que se atienden partos o recién nacidos. Por tratarse de un país federal, la ley, en su artículo 7º, invita a las provincias y a la Ciudad Autónoma de Buenos Aires a adherir a su normativa.

En agosto de 2008, la Provincia de Buenos Aires no había adherido a dicha ley. El proyecto de adhesión D-1906/07-08-0 había ingresado en la legislatura a la Comisión de adolescencia, familia y mujer.

En esa fecha, nació en una localidad de la Provincia de Buenos Aires una niña que se hubiera beneficiado con la pesquisa establecida por la mencionada ley, pero como ésta no era obligatoria hasta ese momento, no se le realizó. La niña fue derivada al Hospital Nacional de Pediatría "Dr. Prof. Juan P. Garrahan" con un cuadro clínico de extrema gravedad a los 58 días de vida.

CASO CLÍNICO

Nació de un embarazo normal, de término, con peso adecuado y período perinatólogico normal. Se alimentó a pecho materno con adecuado progreso de peso. A los 45 días de vida consultó en su lugar de residencia, con catarro de vías aéreas superiores, conjuntivitis, rechazo al alimento y alteración del sensorio. Se internó con mal estado general, hipotermia y taquipnea, pero sin compromiso hemodinámico; presentó acidosis metabólica (pH: 7,16; pCO₂: 20,5; COH₃: 7,1; EB: -19). Se realizaron cultivos múltiples y se medicó, empíricamente, con antibióticos por vía parenteral y gotas oftálmicas. A las 48 h de internada, los culti-

vos fueron negativos, por lo que se suspendieron los antibióticos. La acidosis metabólica no mejoró, a pesar de múltiples correcciones con bicarbonato de sodio endovenoso, por lo que, con sospecha de enfermedad metabólica, se derivó al Hospital Nacional de Pediatría "Dr. Prof. Juan P. Garrahan".

Ingresó allí en mal estado general, con sensorio alternante, estridor espiratorio, erupción eritematosa escaldada en tronco y alopecia (Figura 1), conjuntivitis, leve catarro de vías aéreas superiores, taquipnea, con buena entrada de aire bilateral, saturación de oxígeno de 99% con aire ambiental y hemodinámicamente compensada. Entre los estudios relevantes tenía un anión restante elevado (21,2) y ácido láctico de 108 mg% (el valor normal para el laboratorio es de hasta 30 mg%).

Con sospecha de un error congénito del metabolismo con acidosis láctica, y hasta tener los resultados de los estudios correspondientes, se indicó un flujo de glucosa endovenoso de 8 mg/kg/min y leche maternizada por sonda nasogástrica, con restricción del aporte proteico. Se mantuvo con acidosis metabólica e hiperlacticoacidemia. Persistió el estridor laríngeo y la laringoscopia constató laringomalacia leve. El examen virológico fue negativo.

Al tercer día de internación, el análisis de los ácidos orgánicos urinarios mostró ácido 3 hidroxisovalérico y 3 metilcrotonilglicina. Estos metabolitos aparecen en la orina de pacientes con déficit de carboxilasas múltiples y en los que tienen déficit de biotinidasa, por lo que se realizó medición de esta última y se medicó con 20 mg/día de biotina. A las 48 h de tratamiento corrigió to-

talmente la acidosis láctica y mejoró el estado general. Se suspendió el flujo de glucosa y se liberó progresivamente el aporte proteico. Se confirmó el diagnóstico de deficiencia de biotinidasa con el dosaje cuantitativo de la actividad de biotinidasa en suero^{1,2} de 0,6 nmol/ml/min (en el déficit total los valores son menores de 0,7 nmol/ml/min).

DISCUSIÓN

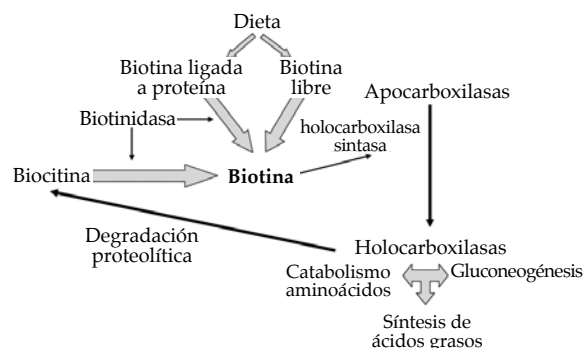
La deficiencia de biotinidasa, descubierta en 1983,³ es una de las formas de deficiencia múltiple de carboxilasas (propionil-CoA carboxilasa, 3-metil-crotonil-CoA carboxilasa, piruvato carboxilasa y acetil-CoA carboxilasa). Las carboxilasas, que poseen una relevante participación en el metabolismo intermedio, son apoenzimas inactivas que deben ligarse a la biotina (perteneciente al grupo de las vitaminas hidrosolubles del complejo B) para ser holoenzimas activas. La deficiencia de biotinidasa condiciona que no se pueda dejar libre la biotina disponible a partir de la dieta o del intestino,⁴ por imposibilidad de clivar la biocitina y liberar biotina (Figura 2).

El gen de la biotinidasa se ha localizado en el cromosoma 3p25. La incidencia de la deficiencia de biotinidasa se estimó en 1:40 000 nacidos vivos.⁵ La actividad normal de la enzima, medida por método colorimétrico, es de 6,3 nmol/ml/min (intervalo 4,2-8,4).^{1,2} Según el grado de actividad plasmática de la biotinidasa, se clasifican los individuos en aquellos con déficit absoluto (actividad inferior al 10% de la actividad normal) o déficit parcial (actividad entre 10 y 30% de la normal). El fenotipo de la enfermedad puede ser muy va-

FIGURA 1. Recién nacida, con alopecia de cuero cabelludo y cejas. Eritema facial y periauricular



FIGURA 2. Ciclo de la biotina



La enzima holocarboxilasa sintasa, une la biotina a las apocarboxilasas para formar holocarboxilasas activas. La biotinidasa libera la biotina de la biocitina que proviene de la degradación proteolítica de las holocarboxilasas y la ligada a péptidos.

riable. Los síntomas iniciales pueden presentarse en el período neonatal o hasta los 10 años y hay descriptos algunos adolescentes, e incluso adultos, que con déficit grave, se mantuvieron asintomáticos. El bajo nivel de actividad enzimática no se ha visto correlacionado con el tipo de síntomas ni con la edad de presentación. Se ha especulado que la cantidad de biotina libre en la dieta pueda proteger, a algunos individuos con déficit enzimático grave, de presentar manifestaciones clínicas.⁶⁻⁸

Muchos de los signos clínicos de la forma de presentación temprana coinciden con los de esta paciente, como las extensas lesiones cutáneas, el enrojecimiento y descamación de la piel, que es muy fina, la queratoconjuntivitis y el estridor laríngeo y la acidosis metabólica grave con aumento del ácido láctico. Las manifestaciones neurológicas son predominantes en la enfermedad, pero esta paciente presentó sólo alteraciones del sensorio, sin tener convulsiones. La manifestación neurológica aislada puede ser tan grave como convulsiones intratables⁹ o un síndrome de Leigh.¹⁰ Algunos pacientes tienen compromiso neurológico sin manifestaciones cutáneas; en estos casos, los síntomas neurológicos son tan inespecíficos, que si no se realiza la pesquisa neonatal, puede que la enfermedad no sea sospechada por el neonatólogo.¹¹

La principal alteración de esta niña fue su descompensación metabólica con acidosis láctica grave. Es sabido que esto puede llevar al coma y la muerte.¹²

El aumento del ácido láctico puede corresponder a varios trastornos congénitos del metabolismo o puede ser de causa secundaria. Entre los trastornos congénitos del metabolismo que pueden cursar con aumento del ácido láctico figuran varias acidemias orgánicas, deficiencia de biotinidasa, trastornos de la betaoxidación grasa, glucogenosis de tipo I, defectos de la gluconeogénesis y enfermedades mitocondriales.¹³ Las acidosis lácticas secundarias son la causa más común de elevación del ácido láctico,¹⁴ éstas incluyen una extracción difícil o con torniquete, actividad muscular intensa, respiración asistida, convulsiones, enfermedad sistémica grave, metahemoglobinemia, fármacos antiepilépticos o antituberculosos, teofilina, alimentación parenteral, metformina, síndrome tubular renal, hipercloremia, infección urinaria, terapia anti-retroviral o intestino corto.

En esta niña, el diagnóstico etiológico de la acidosis láctica se hizo a partir del examen de los ácidos orgánicos en orina y del dosaje de biotini-

dasa en plasma. No en todos los casos se encuentran las anomalías en el examen de los ácidos orgánicos en orina.⁵

La pesquisa neonatal de la enfermedad evita el riesgo que, frente a una forma aguda de presentación como la que tuvo esta paciente, corra riesgo la vida. El diagnóstico tardío, cuando los pacientes sobreviven, suele acompañarse de hipotonía, regresión de pautas motoras, síntomas bulbares, anomalías visuales y auditivas. La pérdida de la audición, habitualmente irreversible, está referida en el 75% de los pacientes sintomáticos¹⁵ que no fueron tratados desde el período neonatal. En esta niña, los potenciales auditivos realizados a los 7 meses son normales, pero deberá continuar con evaluaciones periódicas por lo tardío de su tratamiento.

El tratamiento con biotina por vía oral evita la aparición de los síntomas cuando el diagnóstico se hace por pesquisa neonatal o produce marcada mejoría cuando ya se presentaron los primeros síntomas. El tratamiento puede, en algunos casos, evitar la muerte del paciente, pero cuando es tardío, pueden quedar secuelas neurológicas irreversibles. La biotina unida a los alimentos requiere biotinidasa para que el organismo disponga de ella libremente; por ello, las personas con deficiencia de biotinidasa deben recibir biotina en forma libre.¹⁶ La deficiencia de biotinidasa reúne criterios para ser incluida en un programa de pesquisa neonatal,¹⁷ porque la enfermedad puede diagnosticarse tempranamente por un examen de sangre simple, puede tener serias consecuencias clínicas, y el tratamiento es eficaz y poco costoso.

Pacientes sin deficiencias enzimáticas, pueden tener manifestaciones clínicas de deficiencia de biotina adquirida por ingesta excesiva de clara de huevo cruda (que contiene una glucoproteína, la avidina, que se une de forma irreversible a la biotina), en situaciones de malabsorción o alimentación parenteral prolongada o por recibir fórmulas sin biotina.^{18,19}

Cuando nació esta paciente, la Ley Nacional 26279 sancionada en el año 2007, que hace obligatoria la pesquisa de la enfermedad todavía no había sido reglamentada y no contaba con la adhesión del 100% de las provincias, entre ellas la Provincia de Buenos Aires. Frente a la promulgación de una ley nacional de pesquisa neonatal en el país, todos los niños nacidos en cualquier lugar del territorio tienen el mismo derecho de que la pesquisa se les realice y se actúe de acuerdo a sus resultados según las normas establecidas para ello. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Wolf B, Grier RE, Allen J, et al. Biotinidase deficiency. *Clin Chim Acta* 1983;131:273-281.
2. González E, Díaz L, Fromela A, et al. Quantitative assay to determine the hydrolytic activity of biotinidase. *Biomedica* 2001;21:360-8.
3. Wolf B, Grier RE, Parker WD, et al. Deficient biotinidase activity in late onset multiple carboxylase deficiency. *N Engl J Med* 1983;308:161.
4. Wolf B, Grier RE, Secor McVoy JR, et al. Biotinidase deficiency: a novel vitamin recycling defect. *J Inherit Metab Dis* 1985;8(suppl 1):53-58.
5. Heard G, Wolf B, Jefferson L, et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency: results of a 1-year pilot study. *J Pediatr* 1986;108:40-46.
6. Baykal T, Gokcay G, Gokdemir Y, et al. Asymptomatic adults and older siblings with biotinidase deficiency ascertained by family studies of index cases. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:903-912.
7. Wolf B, Norrgard K, Pomponio RJ. Profound biotinidase deficiency in two asymptomatic adults. *Am J Med Genet* 1997;73:5-9.
8. Wolf B, Pomponio RJ, Norrgard KJ. Delayed-onset profound biotinidase deficiency. *J Pediatr* 1998;132:362-365.
9. Wolf B, Grier R, Allen R, et al. Phenotypic variation in biotinidase deficiency. *J Pediatr* 1983;103:233-237.
10. Baumgartner ER, Suormala TM, Wick H, et al. Biotinidase deficiency: a cause of subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome). Report of a case with lethal outcome. *Pediatr Res* 1989;26:260-266.
11. Wolf B, Heard G, Jefferson L, et al. Clinical findings in four children with biotinidase deficiency detected through a statewide neonatal screening program. *N Eng J Med* 1985;313:16-19.
12. Wolf B, Grier RE, Allen RJ. Phenotypic variation in biotinidase deficiency. *J Pediatr* 1983;103:233-7.
13. Grupo de trabajo de enfermedades poco frecuentes. Guía para pediatras. Sospecha de errores congénitos del metabolismo. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(3):262-270.
14. Introduction to the lactic acidemias. En: Nyhan W, Barshop B, Ozand P. Atlas of metabolic diseases. 2ª ed. Gran Bretaña: Holder Headline Group. 2005.
15. Wolf B, Spencer R, Glèason T. Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. *J Pediatr* 2002;140:242-6.
16. Wolf B, Heard GS, McVoy JS, et al. Biotinidase deficiency: the possible role of biotinidase in the processing of dietary protein-bound biotin. *J Inher Metab Dis* 1984;7:121-2.
17. Comité for the study of inborn errors of metabolism, national research council. Genetic screening: programs, principles and research. Washington DC: National Academy of Science; 1975. Págs. 225-31.
18. Baumgartner R, Suormala T. Biotin-responsive multiple carboxylase deficiency. En: Fernández J, Saudubray JM, van den Berghe G. Eds. Inborn metabolic diseases diagnosis and treatment. 2ª ed. Berlin Heidelberg Springer-Verlag, New York; 1995. Pág. 242.
19. Fujimoto W, Inaoki M, Fukui T, et al. Biotin deficiency in an infant fed with amino acid formula. *J Dermatol* 2005;32:256-261.