

Anexo VIII. Déficit de biotinidasa (BIOT)

Protocolo de Cribado

Nombre de la prueba: Medida de la actividad Biotinidasa en sangre impregnada en papel.

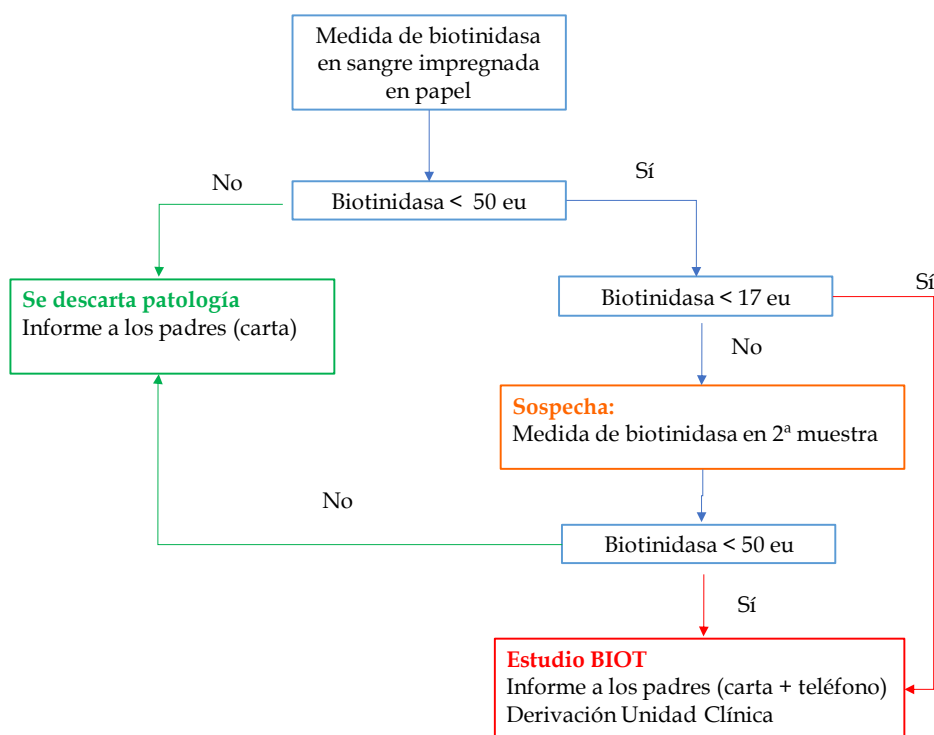
Método analítico: Ensayo semicuantitativo Fluorométrico.

Limitaciones del método:

- Falsos positivos: por un manejo inadecuado de las muestras (por ejemplo, exposición al calor, humedad).
- Falsos negativos: cuando el RN ha recibido transfusiones de sangre o cuando recibe una infusión de catecolaminas durante la extracción de sangre.

Puntos de corte: actividad de Biotinidasa < 50 unidades enzimáticas (eu)

Algoritmo:



Protocolos de Confirmación Diagnóstica e Intervención Inicial

Método de Diagnóstico de confirmación:

La prueba de confirmación diagnóstica se basa en la determinación de la actividad enzimática de la biotinidasa en suero o plasma mediante un ensayo cuantitativo, colorimétrico o fluorimétrico, siendo este último más específico.

Otras pruebas:

- Análisis de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas.
- Gasometría venosa, lactato/piruvato sangre.
- Estudio molecular del gen de la Biotinidasa (gen *BTD*) localizado en el cromosoma 3p25, para la detección de mutaciones más frecuentes como: D444H, A171T, Q456H, R538C, C33FfsX36 entre otras.

Definiciones de caso:

Se define “caso” de deficiencia de biotinidasa como aquel recién nacido con una actividad enzimática de la biotinidasa inferior al 30 % del valor medio de la población de referencia (si se encuentra entre un 10-30 % se considera déficit parcial y profundo cuando es inferior al 10 %).

La actividad enzimática se medirá en unidades enzimáticas (U). 1 U = 1 nmol de producto final que se forma durante un minuto y en un mililitro de suero (1 nmol/min/mL en suero).

Cada laboratorio debería establecer sus valores de referencia, idealmente con la mayor cantidad de pacientes por actividad enzimática y grupo de edad (los nacidos a término tienen entre 50-70% de actividad de biotinidasa de un adulto). Los laboratorios, además, deben verificar y actualizar periódicamente sus rangos de referencia a medida que se analicen muestras adicionales de recién nacidos y se identifiquen aquellos con deficiencia.

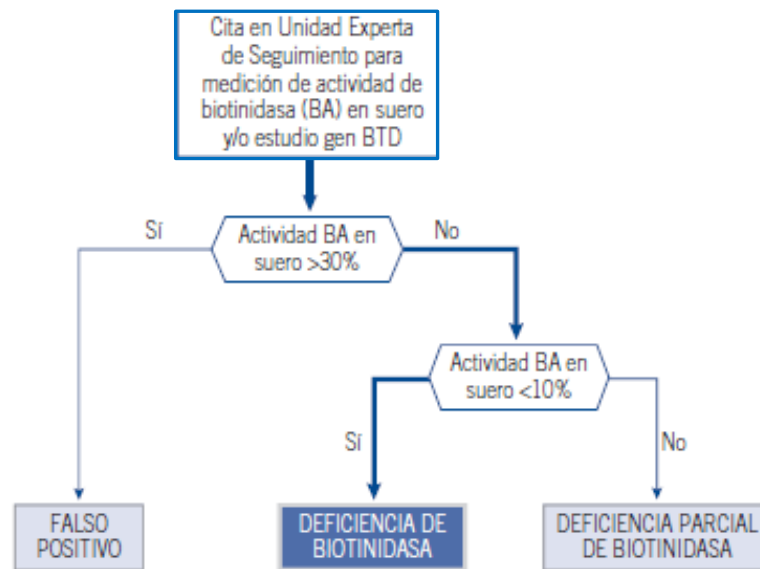
El estudio molecular del gen de la biotinidasa para la detección de mutaciones es a menudo útil, pero no es necesario en todos los casos. El diagnóstico molecular, mediante el análisis de mutaciones específicas o la secuenciación completa del gen de biotinidasa, es útil para diferenciar entre sí a niños con déficit profundo de biotinidasa, con déficit parcial y portadores de déficit profundo.

El colegio americano de Genética y Genómica Médica (ACMG) en su documento de guías y normas técnicas facilitó unos valores orientativos de actividad de biotinidasa en suero:

Tabla 1: Referencia de actividades de biotinidasa reportada por ACMG:

Población	Actividad Biotinidasa media $\pm$ SD (nmol/min/mL suero) (n)
Individuos normales	7,57 $\pm$ 1,41 (100)
heterocigotos	3,49 $\pm$ 0,72 (21)
Individuos con DB sintomáticos	0,12 $\pm$ 0,18 (23)
Individuos con DB profunda	0,19 $\pm$ 0,16 (41)
Individuos con DB parcial	1,47 $\pm$ 0,41 (23)

Algoritmo diagnóstico:



Descripción de la enfermedad

Nombre de la enfermedad: Deficiencia de biotinidasa (deficiencia múltiple de carboxilasas). **Gen:** BTB; **Locus:** 3p25; **Tipo de herencia:** Autosómica recesiva; **OMIM:** 253260

Tipo de deficiencia o trastorno metabólico: Alteración en el metabolismo de las vitaminas (biotina).

Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones:

La incidencia de esta enfermedad ha sido estimada en 1:60.000 recién nacidos vivos, en base a un estudio que incluía 14 países y más de 8 millones de niños cribados entre 1984 y 1990. Para el caso del déficit total (también conocido como profundo, y definido como <10% de la actividad biotinidasa medida en suero) la incidencia observada fue de 1:112.271, mientras que para el déficit parcial (10-30% de la actividad) fue de 1:129.282

Síntomas clínicos:

Sin tratamiento, la sintomatología clínica de esta condición es variable e inespecífica, pudiendo encontrarse afecciones neurológicas tales como convulsiones, hipotonía, ataxia, atrofia óptica, sordera neurosensorial y retraso del desarrollo psicomotor y mental que en algunos pacientes se presenta con rasgos autistas; también son comunes las afecciones dermatológicas como eccemas, caída del cabello y alopecia; y las afecciones infecciosas y oftalmológicas. La mayoría de los individuos con DB parcial permanecen asintomáticos, si bien se han descrito casos en los que pueden desarrollar algunos de los síntomas anteriormente descritos durante periodos de estrés por enfermedad o ayuno.

Seguimiento y Tratamiento:

Varios estudios han mostrado que los niños con DB identificados pre-sintómicamente a través de programas de cribado neonatal y bajo tratamiento no experimentan las manifestaciones clínicas de la DB. Sin embargo, aplicado a pacientes que ya presentan síntomas el tratamiento puede ser solo parcialmente efectivo, persistiendo en la mayoría de los casos los problemas relacionados con retrasos del desarrollo, la atrofia óptica y la sordera neurosensorial.

El tratamiento de la DB total consiste en la administración por vía oral de dosis farmacológicas de biotina (entre 10-40 mg/día, aunque la mayoría de los pacientes recibe 10 mg al día). Aunque no existe consenso sobre la necesidad de tratamiento continuado en pacientes con déficit parcial, la recomendación general y aplicada en España es la administración de una dosis de 5 mg de biotina a la semana, dado que el tratamiento no presenta toxicidad. Además de recibir tratamiento con biotina, los pacientes con DB deben realizar controles periódicos incluyendo exámenes auditivos y oftalmológicos.

Si bien no es necesario que los pacientes sigan una dieta especial, es recomendable que se evite el consumo de huevo crudo ya que contiene avidina, una proteína capaz de unirse a la biotina disminuyendo su biodisponibilidad.