

## Resultados del diagnóstico neonatal del déficit de Biotinidasa en la provincia de Guantánamo 2015-2019

Results of neonatal diagnosis of Biotinidase deficiency in the province of Guantánamo 2015-2019

Jazminia Anayl Moreno Arango<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1083-2735>

Jacqueline Pérez Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8291-0822>

Aracelis Martínez Rubio<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9116-5342>

Deolinda Bosch Gainza<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0133-8471>

<sup>1</sup>Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Centro Provincial de Genética Médica. Guantánamo, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [jamar@cngen.sld.cu](mailto:jamar@cngen.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** La deficiencia de biotinidasa es un desorden autosómico recesivo. Se clasifica según la actividad de la enzima en: deficiencia parcial y profunda.

**Objetivo:** Describir los resultados del Programa Nacional de Diagnóstico para Deficiencia de Biotinidasa en Guantánamo durante el período 2015-2019.

**Métodos:** Se realizó estudio observacional descriptivo transversal de un universo de 32 606 pacientes nacidos en Guantánamo en el período 2015-2019. Se analizaron 48 casos que previamente resultaron positivos en el Programa de Pesquisa Neonatal de Biotinidasa. Se utilizó el método espectrofotométrico descrito por *Wolf* para la confirmación de la enfermedad.

**Resultados:** Durante el quinquenio estudiado fueron diagnosticados tres niños con deficiencia total y dos con deficiencia parcial de biotinidasa con una incidencia de 0,9:10000 y 0,6:10000 respectivamente.

**Conclusiones:** Con el Programa Nacional de Diagnóstico para Deficiencia de Biotinidasa en el período del 2015-2019 se identificaron 5 casos en la provincia de Guantánamo, lo que permitió el asesoramiento a la familia sobre la naturaleza genética de la entidad, recurrencia del trastorno en otros miembros, el riesgo para próximos embarazos, así como las pautas para el seguimiento del individuo afectado.

**Palabras clave:** Biotinidasa; biotina; neonato.

## ABSTRACT

**Introduction:** Biotinidase deficiency is an autosomal recessive disorder. It is classified according to the activity of the enzyme in partial deficiency and in profound deficiency.

**Objectives:** Describe the results of the National Diagnostic Program for Biotinidase Deficiency in Guantánamo during the period 2015-2019.

**Methods:** Across-sectional descriptive observational study was carried out. From a universe of 32 606 patients born in Guantánamo in the period 2015-2019. 48 cases that previously tested positive in the Biotinidase Neonatal Screening Program were analyzed. The spectrophotometric method described by *Wolf* was used to confirm the disease.

**Results:** During the five-year period studied, three children were diagnosed with total deficiency and two with partial biotinidase deficiency with an incidence of 0,9:10000 and 0,6:10000 respectively.

**Conclusions:** With the National Biotinidase Deficiency Program in the period of 2015-2019, 5 cases were identified in the province of Guantánamo, which allows counseling to the family on the genetic nature of the entity, recurrence of the disorder in other members, the risk for next pregnancies as well as guidelines for the follow-up of the affected individual.

**Keywords:** biotinidase; biotin; newborn.

## Introducción

En el año 1962, gracias a la magnífica idea del Dr. *Robert Guthrie*, comienza la pesquisa de algunas enfermedades a nivel mundial con el objetivo de detectarlas al nacer y tratarlas para evitar daños irreparables. Sin embargo, no es hasta la década de los años 90 que algunos países de América Latina como Brasil, Costa Rica, México, República Dominicana y Uruguay comenzaron sus programas, algunos de ellos rápidamente alcanzaron una cobertura amplia ya fuese por un menor número de nacimientos de los niños o por su organización sanitaria ya existente.<sup>(1)</sup>

El Programa Nacional de Diagnóstico Precoz de Errores Congénitos, se inicia en Cuba en 1983 con el pesquisaje neonatal para la fenilcetonuria como expresión palpable de la voluntad del Estado de garantizar el acceso gratuito y universal a los sistemas y servicios de salud. Ya a partir del año 2005, se amplían estos estudios hacia otras enfermedades metabólicas incluyendo el Déficit de Biotinidasa (DB).<sup>(2)</sup>

Los errores innatos del metabolismo son enfermedades monogénicas de herencia autosómica recesiva en su mayoría. Dentro de ellos se encuentra el DB. Este trastorno metabólico se caracteriza por la deficiencia o ausencia de la enzima biotinidasa, lo que provoca alteraciones en el metabolismo de la biotina.<sup>(3)</sup>

La biotina es una vitamina hidrosoluble del complejo B que interviene como cofactor en cuatro reacciones metabólicas mediadas por carboxilasas y dicha carboxilación, afecta a varias vías metabólicas esenciales: gluconeogénesis, síntesis de ácidos grasos y catabolismo de los aminoácidos ramificados. La vitamina está presente en 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. Una vez allí, mediante la acción de la holocarboxilasintetasa se asocia a las carboxilasas para contribuir con su acción catalítica. Finalmente, éstas son degradadas por proteólisis, para formar la biocitina (biotinil-péptido), cuya hidrólisis requiere la acción de la biotinidasa, que libera la biotina y ser reutilizada en la formación de carboxilasas activas.<sup>(4,5)</sup>

El espectro clínico de la entidad es amplio e inespecífico. Dentro de la sintomatología suelen aparecer convulsiones, hipotonía, atrofia óptica, retraso en el desarrollo mental, erupción

cutánea, alopecia y en algunos casos se han presentado conjuntivitis e infecciones por hongos debido probablemente a las anomalías en la inmunorregulación. También se ha relacionado la esclerosis múltiple y otros desórdenes similares con el DB en adolescentes y adultos.<sup>(6,7)</sup>

Los casos generalmente se presentan en la edad infantil con signos y síntomas que son comunes a muchos otros errores innatos del metabolismo y no existe predominio de uno u otro sexo.<sup>(8,9)</sup> La incidencia ha sido estimada de 1:112271 para el Déficit Total (DT) mientras que para el Déficit Parcial (DP) se plantea 1:129282.<sup>(10)</sup> El diagnóstico temprano y la implementación de dosis substitutivas de biotina es vital para prevenir la aparición de las manifestaciones clínicas.<sup>(11)</sup>

En Cuba, para el tamizaje del DB se emplea el estuche comercial UMTEST-BIOTINIDASA en el Sistema Ultramicroanalítico (SUMA) de los laboratorios clínicos acreditados para este proceder. La confirmación se lleva a cabo en el Centro Nacional de Genética Médica (CNGM) mediante la técnica descrita por *Wolf* y otros en 1983. Su fundamento es la determinación espectrofotométrica de los niveles de ácido-p-aminobenzoico (PABA) liberados producto de la acción hidrolítica de la enzima Biotinidasa a una longitud de onda de 546 nm.<sup>(12)</sup> El objetivo es describir los resultados del Programa Nacional de Diagnóstico para Deficiencia de Biotinidasa en Guantánamo durante el período 2015-2019.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal de un universo de 32 524 niños nacidos en Guantánamo en el período 2015-2019 según el Anuario Estadístico del Ministerio de Salud Pública.<sup>(13,14,15,16,17)</sup> La muestra estuvo constituida por 48 casos que resultaron positivos para el Programa de Pesquisa Neonatal de Biotinidasa.

Para determinar la actividad enzimática de la biotinidasa en suero, se aplicó el método espectrofotométrico descrito por *Wolf*<sup>(12)</sup> en 1983. El fundamento del mismo es la determinación de los niveles de ácido-p-aminobenzoico liberados producto de la acción

hidrolítica de la Biotinidasa sobre el sustrato biotinil-p-aminobenzoico, a una longitud de onda de 546 nm.<sup>(18)</sup>

El equipo utilizado fue el espectrofotómetro Shimadzu UV-1700.

Los valores de referencia establecidos en el laboratorio son: actividad enzimática normal: > 2 nmol/ml/min, DP: 1,22 - 2 nmol/ml/min y DT: por debajo de 1,22 nmol/ml/min. Las muestras se montaron por duplicado teniendo en cuenta que existen puntos críticos tales como: derrame durante la manipulación, limpieza y esterilización de los tubos de ensayo, así como valores de absorbancia sobregirados del PABA entre otros que pueden afectar el desarrollo de la técnica y por consiguiente el resultado obtenido.

Para recopilar los datos se utilizaron las historias clínicas de los pacientes, pertenecientes a la Consulta Provincial de Errores Innatos del Metabolismo de Guantánamo y la Base de datos Central de entrada de muestras y emisión de resultados del Laboratorio de Genética Bioquímica del CNGM.

## Resultados

La tabla 1 refleja el total de casos estudiados por año para el análisis confirmatorio de deficiencia de biotinidasa derivados del Programa de Pesquisa Neonatal con resultados positivos. De ellos cinco fueron diagnosticados con la enfermedad para un valor de 10,41 % (5/48) en el quinquenio.

**Tabla 1** - Casos evaluados en la provincia de Guantánamo para el estudio de la deficiencia de biotinidasa del 2015-2019

Año	Total de casos estudiados	Total casos positivos	% de casos positivos
2015	6	–	–
2016	2	–	–
2017	7	–	–
2018	16	3	18,75
2019	17	2	11,7
Total	48	5	10,41

En la tabla 2 se describen las principales características de los niños confirmados con diagnóstico positivo de deficiencia de biotinidasa: año de nacimiento, sexo, apgar, resultado en la pesquisa neonatal, resultado confirmatorio y clasificación de la enfermedad.

La totalidad de los casos tuvo apgar y peso adecuados al nacimiento, tres fueron de sexo masculino, dos de sexo femenino y todos los pacientes resultaron positivos al tamizaje neonatal después de realizada la prueba del talón al quinto de día de nacido como establece el programa. Se diagnosticaron tres con DT y dos con DP.

**Tabla 2** – Descripción de los casos con diagnóstico positivo de deficiencia de biotinidasa. DT: Déficit total de Biotinidasa / DP: Déficit parcial de deficiencia de biotinidasa\* Se refiere al resultado de la pesquisa neonatal de déficit de Biotinidasa realizada por SUMA

Casos	Año	Peso al nacer	Sexo	Apgar al nacer	Tamizaje neonatal*	Valor de actividad enzimática	Clasificación
1	2018	2850g	M	9/9	Positivo	0,65 nmol/ml/min	DT
2	2018	2750g	M	9/9	Positivo	0,99 nmol/ml/min	DT
3	2018	3700g	F	9/9	Positivo	0,36 nmol/ml/min	DT
4	2019	3650g	F	9/9	Positivo	1,84 nmol/ml/min	DP
5	2019	3600g	M	9/9	Positivo	1,65 nmol/ml/min	DP

## Discusión

A pesar de que el estudio comprende un período de cinco años (2015 al 2019) solo entre los años 2018 y 2019 se confirmaron cinco casos con diagnóstico positivo de deficiencia de biotinidasa en la provincia de Guantánamo. La incidencia al nacimiento de manera general fue estimada de 1,55:10000 y específicamente para DT y DP fue de 0,9:10000 y 0,6:10000 respectivamente.

Los niveles de actividad de la Biotinidasa muestran una ligera variación entre las diferentes poblaciones y esta variabilidad depende de la etnia, los patrones dietéticos, la composición genética y las tradiciones de alianzas interfamiliares.<sup>(19)</sup> No obstante, llama la atención la

cantidad de casos diagnosticados en la provincia Guantánamo si se compara con otros territorios orientales con mayor extensión y densidad poblacional. En el mismo período fueron detectados dos casos de DP en Santiago de Cuba y Holguín y un DT en esta última, según la base de datos de casos positivos del Laboratorio de Genética Bioquímica del CNGM. En Arabia Saudí, Turquía e Irán donde la tasa de matrimonios consanguíneos es muy elevada, el déficit de Biotinidasa es muy frecuente. En Pakistán el Instituto Nacional de Estudios de Población informó en el 2013 que 48,5 % de todas las nupcias se producen entre primos hermanos y el 7,9 % entre primos segundos. A pesar de que es un hecho que los trastornos metabólicos hereditarios no han cobrado mucha importancia y han sido ignorados tanto por el sector privado como por el gobierno, se prevé una incidencia diez veces mayor de los mismos en comparación con otras regiones. El déficit de biotinidasa se ha notificado recientemente en múltiples informes nacionales y también en niños pakistaníes que residen en otros países.<sup>(20)</sup>

En el presente estudio, no se registraron casos con historia familiar de consanguinidad, pero un elemento importante es que casi todos los pacientes provienen del área rural donde la población es pequeña con poca diversidad génica, lo cual puede traer como consecuencia aumento del número de portadores y por consiguiente de individuos afectados.

En Minas Gerais, Brasil, se reportó la confirmación de DP en siete niños de 182891 recién nacidos examinados.<sup>(21)</sup> Otros autores plantean 1:150000 en Illinois, Estados Unidos de América.

*Cowan* refiere que en la población hispana es mayor respecto a la afroamericana. *Porta* y otros, reflejan 1:61000 y por otro lado investigaciones realizadas en Turquía revelan una alta incidencia de 1:7116.<sup>(22,23)</sup>

En relación al sexo el comportamiento fue similar, teniendo en cuenta que es una entidad autosómica recesiva donde ambos se afectan por igual y en todos hubo correspondencia entre los resultados obtenidos por el tamizaje neonatal y el análisis confirmatorio.

En los casos detectados se les administró biotina desde la etapa neonatal para evitar la expresión clínica. En uno se indicó una dosis de 20 mg/día y al resto 10 mg/día, todos con

evolución satisfactoria ya que el tratamiento consiste en la administración de biotina en dosis de 5 hasta 20 mg/día.<sup>(24)</sup>

## Conclusiones

El Programa Nacional de Diagnóstico para Deficiencia de Biotinidasa, permitió establecer un diagnóstico neonatal del déficit de ésta, con la identificación de cinco casos en la provincia de Guantánamo en el período comprendido entre del 2015-2019. Esto facilitó el asesoramiento a las familias sobre la naturaleza genética de la entidad, el riesgo para próximos embarazos, así como las pautas para el seguimiento del individuo afectado.

## Referencias bibliográficas

1. Queiruga G. Pesquisa Neonatal: por qué es importante hacerla y su impacto en América Latina. The Journal of the international Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2015 [acceso 24/01/2020];26(4):332-7. Disponible en: <https://www.ifcc.org/media/334123/eJIFCC2015Vol26No4pp332-337.pdf>
2. Moreno Arango J, Pérez Rodríguez J, Valdes Fraser Y. Resultados del Programa de confirmación de deficiencia de Biotinidasa en el CNGM:2006-2014. Rev Cubana Gen Comunit. 2016[12/01/2020];10(1):31-5. Disponible en: <https://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v10n1/050116.pdf>
3. Hsu RH, Chien, YH, Hwu WL, Chang IF, Ho HC, Chou SP. Genotypic and phenotypic correlations of biotinidase deficiency in the Chinese population. Orphanet J Rare Dis.2019;14(1):1-6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0992-2>
4. Küry S, Ramaekers V, Bézieau, S, Wolf B. Clinical utility gene card for: biotinidase deficiency update 2015. Eur J Hum Genet.2016;24(7):3-5. DOI: <https://doi:10.1038/ejhg.2015.246>
5. Porta F, Pagliardini V, Celestino I, Pavanello E, Pagliardini S. Neonatal screening for biotinidase deficiency: a 30-year single center experience. Mol Genet Metab.2017;13:80-2. DOI: <https://doi:10.1016/J.ymgmr.2017.08.005>

6. Deschamps R, Savatovsky J, Vignal C, Fisselier M, Imbard A, Wolf B. Adult-onset biotinidase deficiency: two individuals with severe, but reversible optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(9):1009-10. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2017-316644>
7. Ferreira P, Chan A, Wolf B. Irreversibility of symptoms with biotin therapy in an adult with profound biotinidase deficiency. *JIMD Reports*.2017;36:117-20. DOI: <https://doi:10.1007/8904.2017.12>
8. Rahman S. Biotin Deficiency in Telogen Effluvium: Factor or Fiction? *J Clin Aesthet Dermatol*.2020 [10/02/2020];13(3):37-40. DOI: <https://www.ncbi.nlm.gov/articles/PMC7159307>
9. Ranjan RS, Taneja, S, Singh A, Gupta, V. Congenital biotinidase deficiency—MRI findings in two cases. *Indian J Radio Imaging*. 2019;29(1):99. DOI: [http://doi:10.4103/ijri.IJRI\\_159\\_18](http://doi:10.4103/ijri.IJRI_159_18)
10. Carvalho N. Frequency of biotinidase gene variants and incidence of biotinidase deficiency in the Newborn Screening Program in Minas Gerais, Brazil. *J Med Screen*.2019. DOI: <https://10.1177/0969141319892298>
11. Gen Jia. Two novel BTD mutations causing profound biotinidase deficiency in a chinese patient. *Mol Genet Genomic Med*.2021[19/01/2020];9(2). DOI: <https://10.1002/mgg3.1591>
12. Wolf B, Grier RE, Allen RJ. Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficiency. *Clin Chem Acta*.1983;30:125-7. DOI: [https://doi:10.1016/0009-8981\(83\)90096-7](https://doi:10.1016/0009-8981(83)90096-7)
13. Anuario Estadístico del Ministerio de Salud Pública. 2015[acceso 16/03/2020]; Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/2017/11/20/anuario-estadistico-de-salud-de-cuba/>
14. Anuario Estadístico del Ministerio de Salud Pública. 2016[acceso 16/03/2020]; Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/2017/11/20/anuario-estadistico-de-salud-de-cuba/>

15. Anuario Estadístico del Ministerio de Salud Pública. 2017[acceso 16/03/2020]; Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/2017/11/20/anuario-estadistico-de-salud-de-cuba/>
16. Anuario Estadístico del Ministerio de Salud Pública. 2018[acceso 16/03/2020]; Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/2017/11/20/anuario-estadistico-de-salud-de-cuba/>
17. Anuario Estadístico del Ministerio de Salud Pública. 2019[acceso 16/03/2020]; Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/2017/11/20/anuario-estadistico-de-salud-de-cuba/>
18. Mohan IK. A Micro-Method for Biotinidase Estimation Using Dried Blood Spots and Comparison with Plasma Biotinidase. IOSR J Dental Med Sci. 2017;16:23-6. DOI: <https://doi:10.9790/0853-1606102326>
19. Bibi A. Establishing biotinidase reference interval: A foundation stone for newborn screening of biotinidase deficiency in Pakistan. J Pak Med Assoc.2022;72(1):97-100. DOI: <https://10.47391/JPMA.2167>
20. Villasante Soto G, Vales Almodóvar M, Gómez Hernández T. Cribaje para la deficiencia de biotinidasa en recién nacidos en Cuba. Rev Esp Pediatr.2002 [acceso 18/01/2020];58(2):91-5. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-14270>
21. Cowan T. Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. Genet Med. 2010;12(7):464-70. DOI: <https://10.1097/GIM.0b013e3181e4cc0f>
22. Canda E, KalkanUçar S, Çoker M. Biotinidase Deficiency: Prevalence, Impact and Management Strategies. Pediatric Health Med Ther.2020;11:127-33. DOI: <https://doi:10.2147/PHMT.S198656>
23. Carvalho N. Novel mutations causing biotinidase deficiency in individuals identified by the newborn screening program in Minas Gerais Brazil. Am.J. Med. Genet. Part. 2019;179(6):978-82. DOI: <https://10.1002/ajmg.a61137>
24. Asgari A. Clinical, biochemical and genetic analysis of biotinidase deficiency in Iranian population. Arch Iranian Med. 2016;19(11). /DOI: <https://016191/AIM.006>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Conceptualización:* Jazminia Anayl Moreno Arango, Aracelis Martínez Rubio

*Curación de datos:* Jazminia Anayl Moreno Arango, Jacqueline Pérez Rodríguez

*Análisis Formal:* Jazminia Anayl Moreno Arango, Aracelis Martínez Rubio, Deolinda Bosch Gainza

*Investigación:* Jazminia Anayl Moreno Arango, Aracelis Martínez Rubio

*Metodología:* Jazminia Anayl Moreno Arango

*Redacción-borrador original:* Jazminia Anayl Moreno Arango, Aracelis Martínez Rubio