



Resultados del diagnóstico neonatal del Déficit de Biotinidasa en la provincia de Guantánamo: 2015-2019

Autores: MSc.Jazminia Anayl Moreno Arango,¹ Lic. Jacqueline Pérez Rodríguez,² Dra. Aracelis Martínez Rubio,³ Dra. Deolinda Bosch Gainza.⁴

¹Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Investigador Agregado. Máster en Farmacia Clínica. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

²Licenciada en Tecnología de la Salud. Mención Farmacia. Tecnólogo B de la Salud. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

³Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. MsC en Atención Integral al niño. Profesor asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Guantánamo. Cuba.

⁴Doctora en Medicina Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Máster en Atención Integral al niño. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Guantánamo. Cuba

Autor para correspondencia: jamar@cngen.sld.cu. Teléfono:72089991 Ext:1132

Resumen

Los errores innatos del metabolismo son enfermedades monogénicas de herencia autosómica recesiva en su mayoría. Dentro de ellos se encuentra la deficiencia o ausencia de la enzima Biotinidasa. La entidad se clasifica según la actividad de la enzima en: deficiencia parcial y deficiencia profunda y el espectro clínico es amplio e inespecífico. La sintomatología varía desde convulsiones, hipotonía, atrofia óptica, erupción cutánea, alopecia, conjuntivitis, infecciones por hongos debido probablemente a las anormalidades en la inmunorregulación hasta el retraso en el desarrollo mental. Describir los resultados del Programa Nacional de Diagnóstico para Deficiencia de Biotinidasa en Guantánamo durante el período 2015-2019. Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal. De un universo de 32606 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 y colaboradores para la confirmación de la enfermedad. 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. Con el Programa Nacional de Deficiencia de Biotinidasa en el período del 2015-2019



se identifican 5 casos en la provincia de Guantánamo, lo que permite el asesoramiento a la familia sobre la naturaleza genética de la enfermedad, recurrencia del trastorno en otros miembros, el riesgo para próximos embarazos así como las pautas para el seguimiento del individuo afectado en un trabajo conjunto del genetista con el médico y enfermera de la familia.



Introducción

La pesquisa a nivel mundial comienza en el año 1962 con la magnífica idea del Dr. Robert Guthrie de detectar la enfermedad al nacer y tratarla evitando un daño irreparable. Sin embargo, no es hasta la década de los años 90, que algunos países de América Latina comenzaron sus programas de Pesquisa, donde alguno 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.¹

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

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.³ 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. 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 anormalidades en la inmunorregulación. También se ha relacionado la esclerosis múltiple y otros desórdenes similares con el DB en adolescentes y adultos.^(4,5,6)

Los casos generalmente se presentan en la edad infantil, se plantea que no predomina uno u otro sexo y la incidencia es de 1:129282.^(7,8,9) El diagnóstico temprano y la implementación de dosis substitutivas de biotina es vital para prevenir la aparición de las manifestaciones clínicas.¹⁰

El objetivo es describir los resultados del Programa Nacional de Diagnóstico para Deficiencia de Biotinidasa en Guantánamo durante el período 2015-2019

Desarrollo

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 colaboradores 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.¹¹

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal. De un universo de 32606 pacientes nacidos en Guantánamo en el período 2015-2019, la muestra estuvo constituida por 48 casos que resultaron positivos para el Programa de Pesquisa Neonatal de Biotinidasa. Posteriormente se aplicó el método espectrofotométrico y para la recopilación de los datos se utilizaron todas 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.

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 estudiados en la provincia de Guantánamo para la Deficiencia de Biotinidasa

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: año de nacimiento, sexo, apgar, consanguinidad, resultado en la pesquisa neonatal, resultado confirmatorio y clasificación de la enfermedad. La totalidad tuvo apgar y pesos adecuados al nacimiento. Tres fueron de sexo masculino, dos de sexo femenino y en ningún caso hubo presencia de consanguinidad entre los padres. 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

Casos	Año	Peso al Nacer	Sexo	Apgar	Padres no consanguíneos	Tamizaje Neonatal	+ Actividad Enzimática	Clasificación
1	2018	2850g	M	9/9	Padres no consanguíneos	Positivo	0,65 nmol/ml/min	DT
2	2018	2750g	M	9/9	Padres no consanguíneos	Positivo	0,99 nmol/ml/min	DT
3	2018	3700g	F	9/9	Padres no consanguíneos	Positivo	0,36 nmol/ml/min	DT
4	2019	3650g	F	9/9	Padres no consanguíneos	Positivo	1,84 nmol/ml/min	DP
5	2019	3600g	M	9/9	Padres no consanguíneos	Positivo	1.65 nmol/ml/min	DP

Entre 2018 y 2019 se confirmaron cinco casos, lo cual debe corresponderse con el hecho de que fueron los años en los que se analizó un mayor número de muestras. En el estudio la incidencia al nacimiento de manera general fue estimada de 1,54:10000 y específicamente para DT y DP fue de 0,9:10000 y 0,6:10000 respectivamente.

Los hallazgos bioquímicos obtenidos podrían sugerir la existencia de una alta incidencia de la enfermedad en Guantánamo si se compara con el resto de las provincias orientales ya que en el mismo período fueron diagnosticados dos casos de DP en Santiago de Cuba y Holguín y un DT en esta última, según Base de Datos de Casos Positivos del Laboratorio de Genética Bioquímica del CNGM. No obstante, 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, cifra superior a la de varios estudios internacionales.¹²Otros autores plantean 1:150000 en Illinois, Estados Unidos. Cowan refiere que en la población hispana es mayor respecto a la afroamericana. Porta y colaboradores reflejan 1:61000 y por otro lado investigaciones realizadas en Turquía revelan una alta incidencia de 1:7116.¹³En 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 los casos hubo correspondencia entre los resultados obtenidos por el tamizaje neonatal y el análisis confirmatorio. El tratamiento consiste en la administración de biotina en dosis de 5 hasta 20 mg/día.^(14,15) En este caso se les administró biotina desde la etapa neonatal para evitar la expresión clínica con una dosis de 20 mg/día en uno de los casos y 10 mg/día en el resto, todos con evolución satisfactoria.

Conclusiones

Con el Programa Nacional de Deficiencia de Biotinidasa en el período del 2015-2019 se identifican 5 casos en la provincia de Guantánamo, lo que permite el asesoramiento a la familia sobre la naturaleza genética de la entidad, el riesgo para próximos embarazos así como las pautas para el seguimiento del individuo afectado en un trabajo conjunto del genetista con el médico y enfermera de la familia.

Recomendaciones

La medicina familiar cubana se enfrenta hoy a nuevos retos y desafíos para su perfeccionamiento, impuestos por el desarrollo social, tecnológico y las demandas crecientes de la población en el contexto actual. Esto implica realizar un fortalecimiento del primer nivel de atención con la mejora continua de la calidad de los servicios, por lo que se recomienda promover el conocimiento sobre los errores innatos del metabolismo en la atención primaria de salud con el objetivo de favorecer el diagnóstico oportuno y manejo de los mismos.

Referencias Bibliográficas

1-Queiruga G. Pesquisa Neonatal porque es importante hacerla y su impacto en América Latina. *The Journal of the international Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2015;26(4):332-337.

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;10(1):31-35.



- 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 journal of rare diseases*.2019; 14(1):1-6.
- 4-Porta F, Pagliardini V, Celestino I, Pavanello E, Pagliardini S. Neonatal screening for biotinidase deficiency: a 30-year single center experience.*Molecular Genetics and Metabolism Reports*.2017; 13: 80-82.
- 5-Deschamps R, Savatovsky J, Vignal C, Fisselier M, Imbard A, Wolf B.Adult-onset biotinidase deficiency: two individuals with severe, but reversible optic neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*.2018; 89(9):1009-1010.
- 6- Ferreira P, Chan A, Wolf B. Irreversibility of symptoms with biotin therapy in an adult with profound biotinidase deficiency. *JIMD Reports*.2017; 36:117-120.
- 7- Pesquisa de Enfermedades congénitas. Programa Provincial Neuquén Dr E. Castro Rendón. Buenos Aires. 2018.
- 8- Ranjan RS, Taneja, S, Singh A, Gupta, V. Congenital biotinidase deficiency–MRI findings in two cases. *The Indian Journal of Radiology & Imaging*.2019; 29(1):99.
- 9- Carvalho N. Frequency of biotinidase gene variants and incidence of biotinidase deficiency in the Newborn Screening Program in Minas Gerais, Brazil. *Journal of Medical Screening*.2019.
- 10-Pérez A, Cartajena AM, Aguirre A. Protocolo de Cribado Neonatal de Deficiencia de Biotinidasa. Consejo Asesor de Cribado Neonatal.2019
- 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-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.
- 13- Cowan T. Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *Genetics in Medicine*.2010; 12(7):464-470.
- 14- Canda E, KalkanUçar S, Çoker M. Biotinidase Deficiency: Prevalence, Impact and Management Strategies. *Pediatric Health Med Ther*.2020; 11:127-133.
- 15-Carvalho N. Novel mutations causing biotinidase deficiency in individuals identified by the newborn screening program in Minas Gerais Brazil. *Am.J. Med. Genet. Part A*.2019.doi:10.1002/ajmg.a61137.