

HIPOGLICEMIA NEONATAL REFRACTARIA COMO PRESENTACION DE DEFICIT PARCIAL DE BIOTINIDASA

Rossana Cortez Rodríguez(*), Ysmelia García Díaz(**), Gladiuska García Parra(***), Maritza Reynoso(****)

RESUMEN

La hipoglicemia es el problema metabólico más común en el neonato, sin embargo, en la gran mayoría de los casos es transitoria, y solo en un pequeño porcentaje se hace refractaria a concentraciones elevadas de glucosa. Se describe el caso de un neonato con clínica caracterizada por hipoglicemia desde las primeras horas de vida ameritando aporte de glucosa por vía endovenosa a dosis elevadas. Se inicia una investigación diagnóstica que concluye, al analizar la combinación de síntomas junto a las alteraciones analíticas, error innato del metabolismo tipo déficit parcial de biotinidasa, el cual constituye un trastorno perteneciente al grupo de las acidurias orgánicas, de herencia autosómica recesiva, poco frecuente, que depende de un déficit en la actividad de la enzima biotinidasa. Se evidencia mejoría al iniciar el aporte exógeno de biotina con corrección sostenida de la hipoglicemia.

Palabras Clave: Biotina, biotinidasa, hipoglicemia.

SUMMARY

Hypoglycemia is the most common metabolic problem in the neonate, however, in most cases is transient, and only a small percentage is refractory to high concentrations of glucose. We describe the case of a neonate with clinically characterized by hypoglycemia during the first hours of life merit contribution of glucose by intravenous route at high doses. Begins a diagnostic investigation concludes that, when considering the combination of symptoms with alterations analytical, inborn error of metabolism rate of partial biotinidase deficiency, which is a disorder belonging to the group of organic acidurias, inherited as an autosomal recessive rare that depends on a deficit in the activity of the enzyme biotinidase. Improvement is evident when you start providing exogenous biotin with sustained correction of hypoglycemia.

Key Words: biotin, biotinidase, hypoglycemia.

INTRODUCCION:

La incidencia de hipoglicemia en el periodo neonatal varía entre 2 a 3 por cada 1.000 nacidos vivos y aumenta considerablemente ante determinados factores de riesgo. Se define como todo valor de glucosa sanguínea incapaz de cubrir los requerimientos celulares mínimos, considerando que cifras menores de 40 mg/dl a cualquier edad gestacional son potencialmente dañinas para el SNC. Su estudio esta sometido a errores diagnósticos frecuentes y su diagnóstico etiopatogénico es complejo pues sus mecanismos fisiopatológicos son muy variados (1).

Según el mecanismo de producción la hipoglicemia neonatal se puede clasificar en tres grupos: patologías asociadas a hiperinsulinismo, reservas disminuidas de glucosa y aumento del consumo o disminución de su producción. La causa más frecuente en el periodo neonatal es el hiperinsulinismo mientras que los defectos enzimáticos que afectan el metabolismo de los carbohidratos son causas poco frecuentes asociadas a la disminución en la producción de glucosa (1).

En el momento actual hay más de 700 trastornos del metabolismo definidos. Dada la inespecificidad de los síntomas descritos en los errores innatos del metabolismo (EIM), comunes a los de otras enfermedades, si éstos persisten se debe realizar un estudio bioquímico basal. La combinación de síntomas junto a las alteraciones analíticas más destacadas orientan la sospecha de EIM (2).

La biotina, reconocida como tal desde el año 1.936 pertenece al grupo de vitaminas hidrosolubles del complejo B (3). Actúa como cofactor de cuatro carboxilasas: propionil-CoA, piruvato, 3-metil-crotonil-CoA y acetil-CoA carboxilasa. La holocarboxilasa sintetasa cataliza la unión covalente de la biotina a estas proteínas. Cuando las carboxilasas son degradadas, la biotina es liberada por acción de la biotinidasa y reciclada. La biotinidasa, además, se encarga de separar la biotina unida a las proteínas de la dieta llevándolas a una forma biológicamente viable (4). La ausencia o deficiencia de la biotina conlleva a un enlentecimiento de la actividad de las carboxilasas las cuales cumplen funciones importantes en el metabolismo intermediario (5).

La deficiencia de biotinidasa se clasifica según el porcentaje de la actividad enzimática. Se considera deficiencia total cuando el individuo presenta un 10% de la actividad hidrolítica normal, la incidencia ha sido estimada en 1:110.000 y deficiencia parcial cuando los niveles se encuentran entre el 10%-30% con una incidencia de 1: 60.000. No hay predominancia por ningún sexo (6). La presentación clínica es variable. El

* Pediatra Puericultor. Hospital de Niños "J.M. de los Ríos". Av. Vollmer-San Bernardino, apartado postal 16297 Caracas 1011-Venezuela. Teléfono: 0414 9055198. Email: cortezrossana@gmail.com.

** Residente de Pediatría y Puericultura. Hospital de Niños "J.M. de los Ríos".

*** Pediatra Puericultor. Hospital de Niños "J.M. de los Ríos".

**** Neonatólogo-Jefe de la Unidad de Terapia Neonatal Dr. Gessen Campos Hospital de Niños "J.M. de los Ríos".

diagnóstico neonatal se efectúa midiendo la actividad de biotinidasa en sangre entera colectada en papel de filtro. El tratamiento se realiza administrando dosis farmacológicas de biotina, con lo cual es posible evitar la instalación de los síntomas. Si el tratamiento es tardío, las deficiencias auditivas, visuales o del desarrollo físico y mental pueden ser irreversibles, aún después de la terapia con biotina.

RESUMEN CASO CLINICO:

Recién nacido, producto de I gesta, madre de 41^a, estudio cromosómico en líquido amniótico 46, XY, obtenido por cesárea segmentaria a las 38 semanas y 5 días, con APGAR de 9/1 minuto y 10/5 minutos, peso 4.000gr y talla 48 cm, presentó dificultad respiratoria que inicia una hora posterior al nacimiento, con Silverman de 5 pts, succión débil y temblor distal fino, glicemia central en 20mg/dl, por lo que se indicó bolo de dextrosa al 10% e hidratación de mantenimiento con un aporte de dextrosa a una velocidad de infusión (VIG) de 5,5mg/kg/min, evolución tórpida con acentuación de la dificultad respiratoria y difícil corrección de las cifras de glicemia por lo que es referido a las 24 horas de vida a la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal Dr. José Gessen Campos Hospital de Niños J.M. de los Ríos. Al ingreso regulares condiciones generales, taquicárdico, taquipneico con tinte icterico en piel y mucosas, hipoactivo, temblor fino en extremidades, discreto aleteo nasal, disociación toraco-abdominal, tiraje inter y sub costal. Se administra oxígeno por cámara cefálica, confort térmico y se toman muestras de laboratorio que reportan: GB: 22.800 mm, seg: 52% Hb: 16.4gr/dl, Hto. 50.3gr%, Plt 159.000cel/mm³, glicemia venosa 33mg/dl, PCR: 0.82mg/dl, Bil total: 8.31 mg/dl, equilibrio ácido-base: PH: 7,45, PCO₂: 29, PO₂: 122, EB: -2.4, HCO₃, 20,0, SAT O₂: 98.2%. Se realiza cateterismo umbilical arterial y venoso, se indica antibióticoterapia, dado riesgo infeccioso por manipulación, e hidratación con VIG a 8mg/Kg/min. Se toman controles sucesivos de glicemia capilar cada 4 horas evidenciándose cifras menores al valor considerado normal con clínica caracterizada por temblor en extremidades ameritando aumento progresivo del aporte de dextrosa hasta 18mg/kg/min, a las 48 horas de su ingreso dados los altos requerimientos de glucosa se plantea estudiar hiperinsulinismo solicitándose eco abdominal y evaluación por endocrinología, quienes sugieren iniciar vía oral, aumentar VIG hasta obtener glicemias por encima de 60 mg/dl y luego de dos glicemias control normales comenzar a bajar VIG de 1 en 1 y realizar perfil hormonal. Concomitantemente se evidencia aumento progresivo de la bilirrubina a predominio de la indirecta con bilirrubina total máxima: 19,80 mg/dl e indirecta: 17,77 mg/dl por lo que se indica fototerapia con buena respuesta clínica. Una vez iniciada la administración de fórmula y lactancia materna se evidencian fluctuaciones de la cifras de glicemia que permiten realizar un descenso progresivo del aporte de dextrosa, sin omisión de la misma. El octavo día de hospitalización se reciben resultados de laboratorio: hormona de

crecimiento 4.26 ng/ml (VR 0,1-5,0), niveles de insulina basal 10.9 µUI/ml (VR 4-16,7), amonio 143 µmol/l (VR 9.00-30.00), ácido láctico 2.0 Mm (VR 0,7-2,1) y se calcula anión GAP 19.3 mEq/L, se considera entonces hipoglicemia hiperamonémica descartándose causa endocrinológica y planteándose error innato del metabolismo por lo que se solicita interconsulta con servicio de genética canalizándose envío de muestra de orina en 24 horas, plasma y sangre capilar para pesquisa en el Instituto de Estudios Avanzados (IDEA) el día 13 de vida y muestra para niveles de carnitina en sangre por el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC).

Se recibe resultado que reporta carnitina 0,013 + 0,001 µmol/ml (VR 0,045-0,055), determinación de ácidos orgánicos en orina por cromatografía de gases y espectrometría de masas: fumárico 49 mmol/mol (VR 1-14), málico 50 mmol/mol (VR 5-38), 2-ceto-glutárico 592 mmol/mol (VR 4-524) y biotinidasa cualitativa que reporta déficit parcial.

En vista de esto se decidió asociar biotina vía oral a 5 mg/kg/día. Por mejoría clínica se omite aporte parenteral de dextrosa, egresa con controles periódicos y detección seriada de biotinidasa apreciándose normalización del valor y recuperación progresiva de las funciones neurológicas y metabólicas.

DISCUSION:

Cuando la hipoglicemia se prolonga y los requerimientos de glucosa son muy elevados se denomina hipoglicemia refractaria e implica una metodología diagnóstica orientada a descartar en primer lugar trastornos hormonales siendo el hiperinsulinismo la causa principal de hipoglicemia sintomática persistente refractaria en el lactante menor y en segundo lugar defectos metabólicos (7).

Es fundamental hacer la recogida de muestras durante un episodio agudo, antes de iniciar el tratamiento, la instauración del mismo ha de ser inmediata, una vez extraídas las muestras y antes de esperar los resultados. Para hacer el diagnóstico diferencial se debe discriminar si la hipoglucemia es postprandial o de ayuno, hiper o hipocetótica y la presencia de hepatomegalia. En el caso descrito la hipoglicemia es de ayuno, hiperacetósica sin hepatomegalia lo cual obliga a descartar defectos en la glucogenólisis, neoglucogénesis y oxidación de los ácidos grasos (8).

Se describe que la combinación de signos clínicos (presencia de un periodo asintomático corto, deterioro súbito e inexplicable, hipotonía, letargo y convulsiones) con marcadores bioquímicos (hiperamoniemia, acidosis metabólica y anión GAP elevado) llevan a sospechar, con alta probabilidad, el diagnóstico de EIM de presentación aguda neonatal confirmando mediante pruebas específicas (metabolitos en sangre y ácidos orgánicos en orina) (5).

La deficiencia de biotinidasa comúnmente se describe de presentación tardía en la infancia, entre el tercer y sexto mes de vida, pero puede manifestarse tan temprano como en la

primera semana de nacimiento del niño (8), lo cual depende del funcionamiento residual de la enzima, en el caso descrito los síntomas se presentan desde las pocas horas de vida (5).

Cerca de un centenar de casos de deficiencia de biotinidasa han sido descritos en todo el mundo. El fenotipo clínico de la enfermedad también es muy variable en cuanto a la frecuencia de aparición y la severidad de las características clínicas.

Resaltan en el caso los síntomas respiratorios, neurológicos y metabólicos. El síntoma cardinal de presentación fue la hipoglicemia.

La glucosa es el único monosacárido que puede emplearse para la obtención de ATP en el metabolismo celular del ser humano, de manera que todos los tejidos corporales pueden utilizar glucosa para la producción de energía a través de la glicólisis y ciclo de Krebs. Durante los períodos de ayuno prolongado o en situaciones de gran demanda energética, la oxidación de los ácidos grasos va a constituir el principal combustible metabólico. La obtención de energía procedente de la β -oxidación de los ácidos grasos se consigue de la fragmentación sucesiva de la molécula de ácido graso en pequeñas moléculas de dos carbonos, que al ser activadas por el CoA, forman acetyl-CoA, que entra en el ciclo de Krebs para continuar su metabolización. Cuando se interrumpe la β -oxidación, se bloquea la obtención de energía durante los episodios de ayuno prolongado con una descompensación metabólica que se caracteriza por hipoglucemia hipocetósica e hiperamonemia (2).

Entre otros mecanismos se atribuye a la biotina la propiedad de ser un cofactor para la reacción de la piruvato carboxilasa, la cual se encarga de catalizar la incorporación de bicarbonato al piruvato para formar oxalacetato, un intermediario del ciclo de Krebs, éste en los tejidos con capacidad gluconeogénica (hígado y riñón) puede ser convertido en glucosa. Por otra parte, a través de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos se obtiene Acetyl CoA, que estimula la piruvato carboxilasa y con ello la neoglucogénesis, y Acetyl CoA, que mediante la citogénesis se convierte en cuerpos cetónicos (9). Se ha descrito que en los defectos del ciclo de la β -oxidación los perfiles de ácidos orgánicos urinarios, determinados mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas, se asocian con cifras elevadas de ácidos dicarboxílicos y concentraciones plasmáticas e históicas de carnitina total reducida (10), lo cual puede explicar los hallazgos de déficit de carnitina y alteración de los ácidos orgánicos reportados en el caso. Además, la biotina tiene efecto sobre la expresión de genes con acción sobre la hipoglicemia (insulina, receptor de insulina, glucoquinasa hepática y pancreática) y disminuye la expresión de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa hepática, una enzima gluconeogénica que estimula la producción de glucosa por el hígado (11).

Las manifestaciones iniciales también se asocian con alteraciones en el sistema nervioso y pueden incluir hipotonía,

crisis convulsivas tónico-clónicas y mioclónicas.

Otros síntomas tempranos muy comunes son la presencia de problemas respiratorios como la taquipnea, hiperventilación, estridor y apnea, posiblemente debidos a disfunción del centro respiratorio medular afectado por el desorden metabólico. (10).

Los niños con deficiencia de biotinidasa que no son tratados pueden desarrollar un coma y finalmente morir debido a la acumulación de metabolitos en la orina (aciduria orgánica) y en la sangre (acidosis láctica), conjuntamente con un incremento en la concentración de amoníaco (12). En el contexto del caso clínico no se presentaron complicaciones de este tipo ya que la terapéutica se instauró de manera oportuna, obteniendo resultados satisfactorios en el control de las glicemias a los pocos días de inicio del mismo.

El tamizaje neonatal de la deficiencia de biotinidasa se justifica por el hecho de que el diagnóstico y tratamiento tempranos son fundamentales para evitar un daño irreversible del sistema nervioso central y la muerte provocada por la acidosis metabólica.

CONCLUSIONES:

Los EIM que producen manifestaciones clínicas en el periodo neonatal suelen ser graves si no se inicia rápidamente un tratamiento adecuado, los hallazgos clínicos son casi siempre inespecíficos pero ante estos debe plantearse la posibilidad diagnóstica y emprender estudios especiales. El déficit parcial de biotinidasa suele manifestarse con un amplio espectro clínico, su estudio debe incluirse en el plan de trabajo de pacientes con sospecha de enfermedad metabólica ya que su diagnóstico precoz y tratamiento oportuno con técnicas sencillas y poco costosas pueden modificar la historia natural de la enfermedad evitando la aparición de secuelas irreversibles.

REFERENCIAS:

1. Bueno G y Rodriguez F. Hipoglicemias. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 1ª Edición. España. Editorial Océano; 2007. p. 828-834.
2. Ruiz M, Sánchez-Valverde F y Dalmau J. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. Editorial ERGON; 2004.
3. González-Reyes E, Marrero-González N. Deficiencia de Biotinidasa. *Bioquímica* 2002, 27 (3): 80-86.
4. SIERE. Carboxilasa múltiple, déficit de. Publicación en línea. [Citado 02 May 2008]. Disponible en: http://iier.isciii.es/er/prg/er_bus2.asp?cod_enf=384
5. Difazio M, Davis R. Biotinidase Deficiency. *eMedicine*. Mar 29, 2006. [Citado 20 Abr 2008]. Disponible en: <http://www.emedicine.com/ped/topic239.htm>
6. González-Reyes E, Marrero-González N. Deficiencia de Biotinidasa. *Bioquímica* 2002, 27 (3): 80-86.
7. Gomella T, Cunningham D, Eyal F y Zenk K. Neonatología. 4ta Edición. Editorial Panamericana; 2003. p. 289- 294.
8. Hernández E y García M. "Hipoglucemias genéticas: el trastorno metabólico más común en la infancia". *El pediatra*. 2004; 2. Publicación en línea. [Citado 10 May 2008]. Disponible en: <http://www.grupoaulamedica.com/web/elpe>

- diatra/pediatra2/masactualidad.pdf.
9. Moreno-Arango A, Texidor-Llopiz L. Deficiencia de biotindasa. Rev. Biomed 2005; 16:185-191.
 10. Charles S. Defectos del metabolismo de los lipidos. In: Behrman R, Kliegman R, Jonson H, editores. Nelson Tratado de Pediatría. 16a Edición. U.S.A. McGraw-Hill Interamericana; 2000. p. 920-24.
 11. Hathcock J. Biotin. Vitamin and Mineral. 2nd Edition. U.S.A. Council for Responsible Nutrition 2.004. Publicación en línea. [Citado 02 May 2008]. Disponible en: <http://www.crnusa.org/safetypdfs/014CRNSafetyvitaminBiotin.pdf>
 12. Fernandez M. Pharmacological effects of biotin. The Journal of Nutritional Biochemistry 2005, 16 (7): 424 - 427 C.