

- hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1752S–85.
8. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF, et al. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr.* 2007;46:42–4.
  9. Dawodu A, Wagner CL. Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. *Arch Dis Child.* 2007;92:750–3.
  10. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Deficiencia de vitamina D en los niños y su tratamiento: revisión del conocimiento y las recomendaciones actuales. *Pediatrics.* 2008;66:86–106.

doi:10.1016/j.anpedi.2009.11.022

## Encefalopatía epiléptica por déficit parcial de biotinidasa

### Epileptic encephalopathy due to partial biotinidase deficiency

*Sr. Editor:*

El déficit de biotinidasa o disfunción de carboxilasas múltiple de inicio tardío (OMIM # 253260) es un trastorno metabólico infrecuente, con una incidencia de 1:60.000 recién nacidos y herencia autosómica recesiva. Debuta habitualmente en los primeros meses de vida<sup>1–3</sup>. Sus manifestaciones clínicas más comunes son: neurológicas (crisis convulsivas, retraso psicomotor, ataxia intermitente e hipotonía), cutáneas (exantema maculo papuloso y alopecia) y sensoriales (hipoacusia neurosensorial, atrofia del nervio óptico y conjuntivitis). Los pacientes con presentación tardía pueden presentar paraparesia espástica, alteraciones visuales y debilidad en las extremidades<sup>4</sup>. Bioquímicamente se caracteriza por la presencia de acidosis láctica, acidemia orgánica, hiperamonemia y una típica excreción de ácidos orgánicos en orina (elevación de 3 hidroxipropiónico, 3 hidroxivalérico, 3 metilcrotonilglicina y metilcítrico). El tratamiento con biotina a dosis entre 5–20 mg diarias resuelve todos los síntomas, salvo el retraso psicomotor y la hipoacusia establecidos, pero impide su aparición si se inicia el tratamiento en fase presintomática.

Se presenta un lactante varón, hijo de padres sanos consanguíneos (primos hermanos), sin antecedentes de interés. Embarazo obtenido por inyección intracitoplasmática de espermatozoide. Las ecografías prenatales mostraron una displasia renal izquierda. Parto a las 39 semanas sin complicaciones. Cribado neonatal para fenilcetonuria, hipotiroidismo congénito, fibrosis quística e hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa normal.

A la edad de 2 meses presenta hasta 6 episodios diarios de crisis de salvos de espasmos tónicos en flexión de extremidades superiores de hasta 10 segundos de duración, al despertar, concluyendo con llanto, y somnolencia posterior. La exploración mostraba un fenotipo facial tosco, sin contacto ni seguimiento visual y escasa respuesta a estímulos auditivos. Hipertonía e hiperreflexia, principalmente en extremidades inferiores.

L. Ojeda\*, M.A. Ros, C. Tomás, J.J. Alcón y J. Ardit

*Servicio de Pediatría, Consorcio Hospital General Universitario Valencia, España*

\*Autor para correspondencia.

*Correo electrónico:* lysbet\_ojeda@yahoo.es (L. Ojeda).

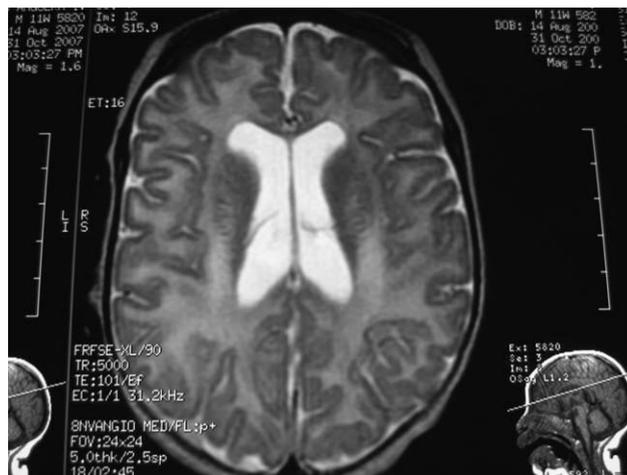
Vídeo-EEG en vigilia y sueño mostraba signos sugestivos de encefalopatía epiléptica, actividad de fondo desorganizada, de elevada amplitud y pobre diferenciación topográfica, con abundantes brotes de aplanamiento. En la transición vigilia-sueño se recogieron episodios de sacudidas de extremidades, en relación con dichos brotes de aplanamiento.

Se inició tratamiento con valproato (hasta 60 mg/kg/día), con respuesta parcial de las crisis, reduciéndose a 1–2 episodios al día. Se completó estudio neurometabólico; en sangre: hemograma, bioquímica, transaminasas, hormonas tiroideas, cobre, ceruloplasmina, LDH, CPK, homocisteína, amonio, láctico, cuerpos cetónicos, ácidos grasos libres, cromatografía de ácidos grasos de cadena muy larga y aminoácidos normales. En orina: aminoácidos y mucopolisacáridos normales. Serologías de toxoplasma, CMV, rubéola, herpes virus y herpes VI negativas. Cariotipo 46 XY. TC craneal normal. RM cerebral discreta dilatación triventricular, marcada falta de mielina supra e infratentorial y aumento de los espacios pericerebrales frontoparietales (figs. 1 y 2).

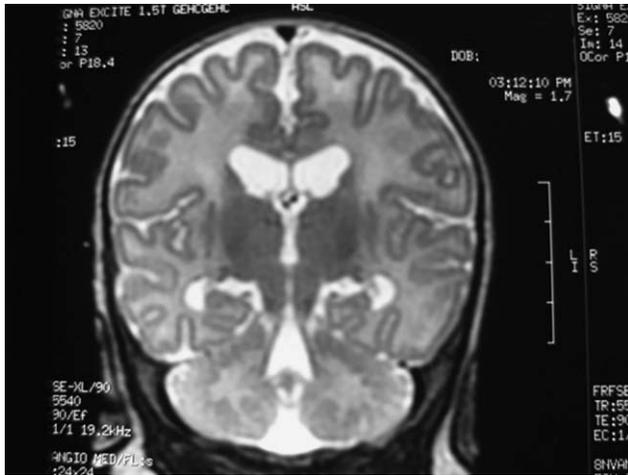
Estudio oftalmológico normal, estudio cardiológico foramen oval permeable. Ecografía abdominal mostró displasia renal izquierda y bazo supernumerario.

A las tres semanas del inicio de la epilepsia, tras 2 semanas de tratamiento con valproato, presentó un exantema máculo-papular eritematoso, en tronco y extremidades, con múltiples lesiones redondeadas de unos 10 mm.

Al mes y medio del inicio del cuadro, se reciben los resultados de los ácidos orgánicos en orina que mostraron



**Figura 1** RM cerebral corte axial, secuencia T2.



**Figura 2** RM cerebral corte coronal, secuencia T2. Ambas figuras muestran hiperintensidad difusa de toda la sustancia blanca supratentorial y en fosa posterior, compatible con muy pobre mielinización. Leve dilatación triventricular con aumento de espacios pericerebrales frontoparietales.

elevación de los ácidos 3-hidroxiisovalérico, 3-hidroxiisovalérico, 3-metilcrotonilglicina y metilcítrico, perfil compatible con un déficit de biotinidasa, al igual que el perfil de acilcarnitinas (aumento de propionilcarnitina C<sub>3</sub>: 3,68  $\mu$ M [0,12–1,01]). La actividad enzimática de biotinidasa en sangre fue 4,00 nmol/min.mil (7,80–13,50), compatible con un defecto parcial de biotinidasa. Pendientes del estudio molecular. Se inició tratamiento con biotina a dosis de 20 mg/día desapareciendo las crisis en 48 h y normalizándose totalmente los EEG, procediéndose a la retirada gradual del valproato.

Los potenciales evocados auditivos troncoencefálicos realizados posteriormente al inicio del tratamiento con biotina mostraron disfunción de la transmisión del impulso nervioso en la vía auditiva, de forma bilateral, sin aparecer respuestas por debajo de 60 dB.

En la actualidad, con 23 meses de edad, solo precisa tratamiento con biotina a 20 mg/día, no ha sufrido nuevas crisis. Presenta importante hipoacusia neurosensorial, hipertonia e hiperreflexia en las extremidades inferiores, y retraso psicomotor moderado (fija mirada, se gira a su nombre, capaz de coger objetos y realizar sedestación autónoma, pero carece de lenguaje propositivo, y bipedestación autónoma).

El déficit de biotinidasa debe ser contemplado en encefalopatías precoces (sobre todo con clínica cutánea o convulsiones) ante leucoencefalopatías (la afectación de sustancia blanca puede ser reversible con el tratamiento<sup>4-6</sup>), en hipoacusias neurosensoriales no filiadas (el tratamiento presintomático evita la afectación auditiva<sup>7-9</sup>) y en afectaciones cutáneas (rash inespecíficos y/o alopecia) que se presenten con clínica neurológica. En el protocolo diagnóstico

terapéutico de convulsiones en época neonatal y en primeros meses de vida de causa no aclarada tras una primera línea de investigación, y tras recoger muestras biológicas adecuadas, se debe iniciar tratamiento con cóctel vitamínico (biotina, piridoxina y ácido fólico), dado que el pronóstico depende en gran parte del inicio precoz del tratamiento en los cuadros dependientes de dichas vitaminas<sup>10</sup>.

## Bibliografía

1. Kwon C, Farrel PM. The magnitude and challenge of false-positive newborn screening test results. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:714–8.
2. Wolf B. Biotinidase: its role in biotinidase deficiency and biotin metabolism. *J Nutr Biochem.* 2005;16:441–5.
3. Kaye CI, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Hope N, Sonya P, et al. Committee on Genetics. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics.* 2006;118:1304–12.
4. Wiznitzer M, Banger BA. Biotinidase deficiency: clinical and MRI findings consistent with myelopathy. *Pediatr Neurol.* 2003;29:56–8.
5. Yang Y, Li C, Qi Z, Xiao J, Zhang Y, Yamaguchi S, et al. Spinal cord demyelination associated with biotinidase deficiency in 3 Chinese patients. *J Child Neurol.* 2007;22:156–60.
6. Grünwald S, Champion MP, Leonard JV, Schaper J, Morris AA. Biotinidase deficiency: a treatable leukoencephalopathy. *Neuropediatrics.* 2004;35:211–6.
7. Bayazit YA, Yilmaz M. An overview of hereditary hearing loss. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2006;68:57–63.
8. Genc GA, Sivri-Kalkanoğlu HS, Dursun A, Aydin HI, Tokatli A, Sennaroglu L, et al. Audiologic findings in children with biotinidase deficiency in Turkey. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71:333–9.
9. Sivri HS, Genc GA, Tokatli A, Durşun A, Coscun C, Aydin HI, et al. Hearing loss in biotinidase deficiency: genotype-phenotype correlation. *J Pediatr.* 2007;150:439–42.
10. Cocho JA, Castiñeiras DE, Fraga JM. Cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*, 2ª ed. Madrid: Ediciones Ergón; 2006. p. 55–6.

M. Lafuente-Hidalgo<sup>a,b</sup>, R. Ranz Angulo<sup>a</sup>, J. López Pisón<sup>a,b,\*</sup>, R. Pérez Delgado<sup>a,b</sup>, L. Monge Galindo<sup>a,b</sup>, J.L. Peña Segura<sup>a,b</sup>, I. García Jiménez<sup>b,c</sup> y A. Baldellou Vázquez<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Neuropediatría, Servicio de Pediatría, Hospital Materno Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>b</sup>Grupo de Investigación Neurometabólico, Instituto aragonés de ciencias de la salud, Zaragoza, España

<sup>c</sup>Unidad de Enfermedades Metabólicas, Servicio de pediatría, Hospital Materno Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlopezpi@salud.aragon.es (J. López Pisón).