



ORIGINAL BREVE

Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa de presentación tardía con actividad piruvato carboxilasa normal

I. Vitoria^{a,*}, D. Rausell^b, I. González^c, C. Pérez-Cerdá^d y J. Dalmau^a

^a Unidad de Nutrición y Metabolopatías, Hospital La Fe, Valencia, España

^b Laboratorio Metabolopatías, Hospital La Fe, Valencia, España

^c Unidad de Metabolopatías, Centro de Bioquímica y Genética, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^d Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Centros de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 6 de mayo de 2013; aceptado el 30 de mayo de 2013

Disponible en Internet el 5 de octubre de 2013

PALABRAS CLAVE

Biotina;
Holocarboxilasa sintetasa;
Deficiencia múltiple de carboxilasas

KEYWORDS

Biotin;
Holocarboxylase synthetase;
Multiple carboxylase deficiency

Resumen Se presenta un caso de deficiencia de holocarboxilasa sintetasa con actividad piruvato carboxilasa normal en linfocitos en una niña de 8 años con clínica de intoxicación y sin la clásica afectación dermatológica. La identificación de 3 cambios nucleotídicos en el gen *HCLS*, habiendo sido descrito como mutación patogénica solo uno de ellos, podría estar relacionada con una variante leve de la enfermedad que explicaría la presentación inusual más allá de la época de lactante. El tratamiento con biotina a 40 mg/día, junto con dieta controlada en proteínas, permite un crecimiento físico y un desarrollo psicomotor normales para su edad. © 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Delayed onset holocarboxylase synthetase deficiency with normal pyruvate carboxylase activity

Abstract We report a case of holocarboxylase synthetase deficiency with normal pyruvate carboxylase activity in the lymphocytes of an 8 year-old girl with clinical toxicity without the classic dermatological involvement. The identification of three nucleotide changes in the holocarboxylase synthetase (HCLS) gene, only one of them described as a pathogenic mutation could be related to a slight variant of the disease that would explain the unusual presentation beyond the age of infant. Treatment with biotin at 40 mg/day with protein controlled diet allows normal physical growth and psychomotor development for their age.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La holocarboxilasa sintetasa (HLCS: EC 6.3.4.10) es una enzima que cataliza la unión covalente de biotina a las 2

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: vitoria.isi@gva.es (I. Vitoria).

Comentarios

El diagnóstico de sospecha de deficiencia de HLCS se realizó gracias al estudio de ácidos orgánicos en la recogida inicial de orina. En este sentido, debe enfatizarse el papel de la recogida de muestras de sangre y orina en cualquier ámbito asistencial². En los casos de diagnóstico en los primeros días o meses de vida suelen ser las lesiones dermatológicas³⁻⁵ o las alteraciones neurológicas, en forma de retraso psicomotor o convulsiones refractarias⁶ los motivos principales de consulta. Sin embargo, en los casos de presentación de los 5 a los 8 años, la clínica predominante son los episodios de intoxicación con vómitos y acidosis metabólica^{7,8}, al igual que en el caso presentado. El diagnóstico final se estableció al demostrar la normalización «in vivo» de las actividades PCC y MCC como respuesta a la administración de biotina, junto con una actividad biotinidasa en suero normal, cuyo déficit puede también resultar en una deficiencia múltiple de carboxilasas. El hallazgo de una actividad PC en linfocitos normal antes de la administración de dosis farmacológicas de biotina al paciente fue sorprendente. Los pacientes descritos en trabajos precedentes tienen la actividad PC en células (linfocitos o fibroblastos) reducida en ausencia de biotina, aun en aquellos con formas de presentación tardía^{9,10}. Está descrito que la PCC y la MCC podrían ser más sensibles a concentraciones deficientes o limitantes de biotina que la PC y la ACC, enzimas muy reguladas, ya que son clave en procesos biológicos primordiales, como son la gluconeogénesis y la síntesis de ácidos grasos¹¹. Por esta razón, los indicadores más sensibles de una deficiencia o limitación de biotina son los metabolitos urinarios ácido 3-hidroxiisovalérico, β -metilcrotonilglicina y metilcitrato, metabolitos que se acumulan en las deficiencias de MCC y PCC¹¹. En el caso presentado, no conocemos la concentración de biotina sanguínea cuando se realizó la primera determinación de carboxilasas en linfocitos, y podría especularse con que fuera suficiente para mantener una actividad PC normal, lo que se correspondería con la ausencia de acidemia láctica y la forma leve de la enfermedad que presenta. Desafortunadamente, no se pudieron realizar ensayos de reactivación de las carboxilasas y su dependencia a dosis variables de biotina en fibroblastos.

La biotina es una vitamina hidrosoluble que actúa como grupo prostético de las carboxilasas. Los pacientes con deficiencia de HLCS responden al empleo de la biotina por 3 posibles mecanismos de acción: el aumento de afinidad enzimática, el aumento de la transcripción del gen HLCS, con lo que se sintetiza más HLCS, o la falta de saturación de la enzima a concentraciones fisiológicas de biotina, permitiendo un aumento de actividad cuando se aumenta la concentración¹². La dosis de biotina empleada en los casos publicados ha sido desde 1,2 mg hasta 100 mg diarios^{7,13,14}. Además, dado que 2 carboxilasas deficientes están implicadas en el catabolismo de los aminoácidos, parece razonable una restricción moderada proteica¹⁵.

En el caso presentado, tras la restricción proteica inicial se ha ido aumentando la dosis de biotina de 20 a 40 mg diarios, a la vez que se aumentaba el aporte proteico, comprobándose en todo momento la ausencia de ácidos orgánicos y acilcarnitinas patológicas y un desarrollo psicomotor normal con rendimiento escolar adecuado a su edad.

En resumen, resaltamos la singularidad de esta paciente con una expresión clínica leve de la enfermedad asociada a actividad PC normal en células periféricas y 3 cambios en el gen HLCS, 2 de ellos con efecto funcional desconocido.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Pérez-Cerdá C, Merinero B. Alteraciones del metabolismo de la biotina. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3.ª ed. Madrid: Ed. Ergon; 2010. p. 1061-9.
2. Vitoria I, Rausell D, Lahuerta S, Sánchez S, Dalmau J. Errores innatos del metabolismo intermediario. Propuesta de guía diagnóstica de urgencias en un hospital comarcal. *Acta Pediatr Esp*. 2013;71:269-71.
3. Esparza EM, Golden AS, Hahn SH, Patterson K, Brandling-Bennett HA. What syndrome is this? Infantile periorificial and intertriginous dermatitis preceding sepsis-like respiratory failure. *Pediatr Dermatol*. 2011;28:333-4.
4. Arbuckle HA, Morelli J. Holocarboxylase synthetase deficiency presenting as ichthyosis. *Pediatr Dermatol*. 2006;23:142-4.
5. Seymons K, De Moor A, De Raeve H, Lambert J. Dermatologic signs of biotin deficiency leading to the diagnosis of multiple carboxylase deficiency. *Pediatr Dermatol*. 2004;21:231-5.
6. Morrone A, Malvagia S, Donati MA, Funghini S, Ciani F, Pela I, et al. Clinical findings and biochemical and molecular analysis of four patients with holocarboxylase synthetase deficiency. *Am J Med Genet*. 2002;111:10-8.
7. Suormala T, Fowler B, Duran M, Burtscher A, Fuchshuber A, Tratzmüller R, et al. Five patients with a biotin-responsive defect in holocarboxylase formation: Evaluation of responsiveness to biotin therapy in vivo and comparative biochemical studies in vitro. *Pediatr Res*. 1997;41:666-73.
8. Sakamoto O, Suzuki Y, Li X, Aoki Y, Hiratsuka M, Holme E, et al. Diagnosis and molecular analysis of an atypical case of holocarboxylase synthetase deficiency. *Eur J Pediatr*. 2000;159:18-22.
9. Feldman G, Hsia Y, Barry W. Biochemical characterization of biotin-responsive multiple carboxylase deficiency: Heterogeneity within the bio Genetic Complementation Group. *Am J Hum Genet*. 1981;33:692-701.
10. Touma E, Suormala T, Baumgartner ER, Gerbaka B, Ogier de Baulny H, Loiselet J. Holocarboxylase synthetase deficiency: Report of a case with onset in late infancy. *J Inher Metab Dis*. 1999;22:115-22.
11. Zemleni J, Mock DM. Biotin biochemistry and human requirements. *J Nutr Biochem*. 1999;10:128-38.
12. Santer R, Muhle H, Suormala T, Baumgartner ER, Duran M, Yang X, et al. Partial response to biotin therapy in a patient with holocarboxylase synthetase deficiency: Clinical, biochemical, and molecular genetic aspects. *Mol Genet Metab*. 2003;79:160-6.
13. Van Hove JL, Josefsberg S, Freehauf C, Thomas J, Thuy L, Barshop B, et al. Management of a patient with holocarboxylase synthetase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2008;95:201-5.
14. Fuchshuber A, Suormala T, Roth B, Duran M, Michalk D, Baumgartner ER. Holocarboxylase synthetase deficiency: Early diagnosis and management of a new case. *Eur J Pediatr*. 1993;152:446-9.
15. Tuchman M, Berry SA, Thuy LP, Nyhan WL. Partial methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency in an infant with failure to thrive, gastrointestinal dysfunction, and hypertonia. *Pediatrics*. 1993;91:664-6.