

Caso clínico 2

Mujer de 18 años, diagnosticada de XLH a los 2 años y 7 meses (tabla 1). Ya entonces destacaba que su madre, también afecta, presentaba una talla baja extrema y marcado arqueamiento de miembros inferiores, mientras que ella tenía poca morbilidad, con un posterior desarrollo estaturoponderal y esquelético normales.

Se le realizó estudio genético por MLPA identificando un cariotipo con una trisomía 47XXX en mosaico mayoritario (22/25 metafases) respecto a 46XX, identificando 3 copias del gen PHEX, excepto en el exón 16 de este, del que se detectan solo 2. Este resultado, compatible con una delección de dicho exón en una de las 3 copias, también se encontró en el análisis genético de la madre, por lo que probablemente sea la causa de la enfermedad. El hecho de que la paciente presente una trisomía X y que la delección solo se encuentre en una de las 3 copias podría explicar la escasa expresividad clínica.

Desde el diagnóstico sigue tratamiento con calcitriol y fósforo oral, reconociendo un seguimiento errático en la adolescencia, pero actualmente adecuado. En estos años ha desarrollado un hiperparatiroidismo secundario y una incipiente nefrocalcinosis.

En conclusión, la XLH es una entidad con una amplia variabilidad en su expresión clínica, sin relación clara genotipo-fenotipo que requiere de un equipo multidisciplinar de especialistas para su manejo. No podemos olvidar que hay formas paucisintomáticas, de difícil diagnóstico en ausencia de familiares afectados, sobre todo si se manifiestan en la edad adulta con dolor óseo crónico, fracturas o pseudofracturas, osteoartritis precoz, problemas dentales o entesopatías.

Financiación

La presente investigación no ha recibido financiación alguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con este artículo.

Bibliografía

1. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:491–7, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-08-0818>.

2. Ruppe MD. X-linked hypophosphatemia. Seattle: University of Washington; 1993. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22319799>. [acceso 9 Feb 2019].
3. Gattineni J, Bates C, Twombly K, Dwarakanath V, Robinson ML, Goetz R, et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. *Am J Physiol Physiol.* 2009;297:F282–91, <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.90742.2008>.
4. Pavone V, Testa G, Gioitta Iachino S, Evola FR, Avondo S, Sessa G. Hypophosphatemic rickets: Etiology, clinical features and treatment. *Orthop Surg Traumatol.* 2014;25:221–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s00590-014-1496-y>.
5. Chesher D, Oddy M, Darbar U, Sayal P, Casey A, Ryan A, et al. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. *J Inher Metab Dis.* 2018;41:865–76, <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-018-0147-6>.
6. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2011;26:1381–8, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.340>.
7. Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, Mao M, Skrinar A, San Martin J, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: A multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:189–99, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30338-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30338-3).
8. Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenický P, Ruppe MD, Portale AA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked hypophosphatemia: Week 24 primary analysis. *J Bone Miner Res.* 2018;33:1383–93, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3475>.

José Jesús Broseta^{a,*}, Luis Carlos López-Romero^b, Juan Antonio Cerón^c, Santiago Mendizábal^d y Julio Hernández-Jaras^b

^a Servei de Nefrologia i Trasplantament Renal, Institut Clínic de Nefrologia i Urologia, Hospital Clínic, Barcelona, España

^b Servicio de Nefrología, Área Clínica del Riñón y Vías Urinarias, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^c Unidad de Genética, Área de Diagnóstico Biomédico, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^d Sección de Nefrología Pediátrica, Área de las Enfermedades del Niño, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jjbroseta@clinic.cat (J.J. Broseta).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.05.009>
2530-0164/ © 2019 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cuidado con la biotina: un problema creciente en la práctica clínica



Awareness of biotin: A growing problem in clinical practice

La vitamina B₇, H o biotina es una vitamina hidrosoluble del grupo B que actúa como cofactor de enzimas carboxi-

lasas esenciales en diferentes rutas metabólicas (acetil-CoA carboxilasa, piruvato carboxilasa, propionil-CoA carboxilasa y metilcrotonil-CoA carboxilasa) del ciclo del ácido tricarbóxico, la gluconeogénesis y el metabolismo de la leucina. Considerada un nutriente esencial, está presente, en pequeñas cantidades, en numerosos alimentos vegetales y animales, facilitando su ingesta diaria recomendada. También está presente en numerosos productos

farmacéuticos (complejos multivitamínicos), habiéndose popularizado como suplemento de belleza, para la piel, el crecimiento de las uñas, la dermatitis seborreica y la alopecia, pudiendo adquirirse, sin receta, como producto de parafarmacia (*over the counter*).

Existen suplementos comercializados para el tratamiento de enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple [EM] y adrenomieloneuropatía)¹⁻³, pues a dosis elevadas (300 mg/día) la biotina juega un papel esencial en la estimulación directa de la guanilato ciclasa soluble, así como del efecto antiinflamatorio y neuroprotector de la guanosín monofostato cíclico sobre la microvasculatura cerebral^{1,4,5}. Por ello, la terapia biotínica constituye un tratamiento prometedor de la EM^{1,4,5}, cuya alta prevalencia (33 casos/100.000 habitantes)¹ constituye un problema creciente, incrementando los casos de interferencia^{2,3}, como advierte la *U. S. Food and Drug Administration (safety communication: noviembre de 2017)*, pudiendo afectar a diferentes pruebas de laboratorio, como la troponina-T (disminución por debajo del percentil 99), ocasionando diagnósticos potencialmente erróneos^{1,6}.

Además de su función biológica, la biotina presenta características fisicoquímicas especiales, como su capacidad de reconocimiento y unión específica a la estreptavidina, que han propiciado su incorporación en el diseño de inmunoanálisis⁷⁻⁹. La ingesta de dosis altas de biotina puede interferir en los resultados de aquellos inmunoanálisis que utilizan el sistema biotina-estreptavidina entre sus componentes¹. La interferencia puede ser positiva o negativa según el diseño del ensayo. Así, los inmunoanálisis no competitivos o tipo sándwich (como los diseñados para la determinación de TSH) suelen afectarse mostrando resultados falsamente disminuidos, mientras que en los competitivos (determinación de T4L, T3L y TSHR-Ab) el exceso de biotina compite con el análogo biotinilado por los sitios de unión de la estreptavidina, generando resultados falsamente elevados^{1,7}.

Aunque la interferencia de la biotina en el resultado de algunos inmunoanálisis es conocida, su incidencia era muy poco frecuente, pues los tratamientos con dosis altas de esta se limitaban a pacientes con errores congénitos del metabolismo (déficit de biotinidasa o de carboxilasa^{4,5}).

Presentamos un caso clínico ilustrativo de diagnóstico erróneo de hipertiroidismo en una paciente afecta de EM en tratamiento suplementario multivitamínico con biotina a altas dosis.

Se trata de una mujer de 57 años con antecedentes de EM remitente-recurrente e hipotiroidismo primario autoinmune en tratamiento sustitutivo y seguimiento endocrinológico, con adecuado control (TSH normal). Las últimas revisiones mostraron valores contradictorios compatibles con hipertiroidismo secundario: TSH 3,70 μ U/ml (0,30-5,0), T4L 2,07 ng/dl (0,93-1,78) y anticuerpos anti-TPO 44,5 UI/ml (0-34), en ausencia de clínica de hipertiroidismo y exploración física normal. Se decide, por tanto, realizar una nueva determinación tiroidea, con los siguientes resultados: TSH 1,50 μ U/ml y T4L 2,10 ng/dl, y determinación de TSHR-Ab < 1 U/l.

Ante la discordancia clinicobioquímica se reintieroga a la paciente, que confirma seguir tratamiento a base de megadosis de biotina de 300 mg/día (10.000 veces la dosis diaria

recomendada) por su potencial utilidad neuroprotectora, al lograr un efecto estabilizador en la progresión de la EM, que mejora los síntomas y la calidad de vida de la paciente^{1,4,5}.

Ese fue el caso de los resultados de TSH y T4L obtenidos con reactivos de Roche Diagnostics® en la plataforma analítica Modular E170 (electroquimioluminiscencia) con estreptavidina y anticuerpos biotinilados/rutenilados. Por este motivo, se decidió repetir el estudio tiroideo con otro inmunoanálisis alternativo (inmunoanálisis quimioluminiscente con partículas paramagnéticas) de Abbott Diagnostics® (Architect i4000SR), que utiliza éster de acridinio como marcaje de la reacción. Los resultados obtenidos, T4L 1,4 ng/dl (0,8-2,0) y TSH 2,8 μ U/ml (0,5-4,0), descartan hipertiroidismo y confirman interferencia analítica.

La discordancia analítica entre el diagnóstico previo de tiroiditis de Hashimoto y el hipertiroidismo bioquímico observado en los últimos estudios señalan, únicamente, a la biotina como factor precipitante. Es importante valorar la posibilidad de interferencia con biotina, particularmente cuando los resultados no presenten correlación clínica. Ante la posibilidad de interferencia, los resultados analíticos deben obtenerse o verificarse con ensayos no afectados por la presencia de biotina. Si bien se considera una situación excepcional, cada vez se informan más casos, siendo necesario concienciar al clínico de la existencia de interferencias frecuentes y relevantes por consumo de biotina a través de suplementos alimentarios, así como de la necesidad de confrontar los resultados con la clínica antes de iniciar intervenciones o tratamientos innecesarios.

La dosis diaria de biotina recomendada en adultos es de 30 μ g/día, aconsejándose suplementación en estados carenciales y durante la gestación. Sin embargo, personas en tratamiento suplementario biotínico presentan ingestas mucho más elevadas (≥ 40 mg/día). La biotina, incluso en grandes dosis, no presenta toxicidad. Sería necesario conocer el tiempo requerido antes de la extracción y la determinación¹, recomendándose un período mínimo de 8 h para aquellos tratamientos de biotina > 5 mg/día¹. Recientes estudios indican, para concentraciones de 100-300 mg, una vida media entre 7,8 y 18,8 h³; por tanto, considerando la semivida de la biotina, serían necesarias 5 vidas medias para reducir su concentración por debajo de la tolerancia analítica de TSH, T4L, T3L y anticuerpos antitiroideos (estos últimos pueden requerir períodos más prolongados)¹. Aquellos ensayos menos sensibles requerirán un menor número de vidas medias para situarse dentro de la tolerancia del ensayo, en comparación con aquellos altamente sensibles. Recientemente, la *American Thyroid Association* recomendaba suspender la terapia biotínica mínimo 2 días antes de evaluar la función tiroidea¹⁰ como forma de evitar falsos hipertiroidismos, precisando un período mayor¹ (7 días⁴) para invertir la positividad de los TSHR-Ab a valores normales. Dado que su eliminación es casi exclusivamente renal, situaciones de insuficiencia renal producirán una significativa acumulación de biotina y metabolitos.

Aunque los marcadores tumorales son menos susceptibles, la biotina puede simular respuestas favorables y enmascarar recidivas de la enfermedad. Mención especial requiere la tiroglobulina, que puede presentar disminuciones $\geq 10\%$ en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides¹ (tabla 1).

Tabla 1 Efecto de la biotina sobre las pruebas de función tiroidea en diferentes plataformas analíticas

Plataformas	Roche ^a (sándwich)	Roche ^a (competitivo)	Beckman Coulter ^b	Beckman Coulter ^b	Vitros ^c	Abbott ^d DiaSorin ^e	Otras plataformas afectadas ^f
Pruebas	TSH	T4L, T3L, anti-TPO, anti-Tg, TSHR-Ab y Tg	Tg	T4L y T3L	TSH	Ninguna	Algunos ensayos
Resultado	Falsos negativos	Falsos positivos	Falsos negativos	Falsos positivos	Falsos negativos	Sin interferencia	Variable

Anti-Tg: anticuerpos antitiroglobulina; Anti-TPO: anticuerpos antiperoxidasa; Tg: tiroglobulina; TSH: tiotropina; TSHR-Ab: anticuerpos antirreceptor de TSH; T4L: tiroxina libre; T3L: triyodotironina libre.

La tecnología biotina-estreptavidina se usa ampliamente en múltiples plataformas susceptibles de interferencia.

^a Roche: la mayoría de los inmunoensayos (sándwich y competitivos) se ven afectados. Sándwich (sesgo negativo): TSH, LH, FSH, prolactina, SHBG, PTH, ACTH, insulina, péptido C, pro-BNP, troponina T, PSA total y libre, β -hCG, AFP, CEA, CA19-9 y CA15-3. Competitivos (sesgo positivo): ácido fólico, vitamina B₁₂, cortisol, testosterona, estradiol, DHEA-S, T4L, T3L y Tg. La digoxina y los anticuerpos antitiroideos (anti-TPO, anti-Tg y anti-TSHR) son extremadamente susceptibles.

^b Beckman Coulter: sin afectación de TSH.

^c Vitros (Ortho Clinical Diagnostics): sin afectación de T4L y T3L al no usar estreptavidina.

^d Abbott (Architect): no utiliza la tecnología biotina-estreptavidina.

^e DiaSorin (Liaison XL): no utiliza la tecnología biotina-estreptavidina.

^f Otras plataformas afectadas: Immunodiagnostic Systems iSYS y Siemens (ADVIA Centaur, Immulite, Dimension Vista LOCI): troponina I ultra, para la cual Siemens, recientemente, emitió una nota de advertencia sobre la interferencia de biotina (falsos positivos).

Fuente: Trambas et al.¹.

El laboratorio clínico debe valorar el tipo de plataforma analítica y establecer medidas adecuadas para evaluar y responder a esta amenaza creciente, requiriendo de más estudios e innovaciones analíticas para prevenir posibles consecuencias secundarias a la interferencia por biotina.

Bibliografía

- Trambas C, Lu Z, Yen T, Sikaris K. Characterization of the scope and magnitude of biotin interference in susceptible Roche Elecsys competitive and sandwich immunoassays. *Ann Clin Biochem.* 2018;55:205–15.
- Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S, et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler.* 2016;22:1719–31.
- Peyro Saint Paul L, Debruyne D, Bernard D, Mock DM, Defer GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MD1003 (high-dose biotin) in the treatment of progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12:327–44.
- Wijeratne NG, Doery JC, Lu ZX. Positive and negative interference in immunoassays following biotin ingestion: A pharmacokinetic study. *Pathology.* 2012;44:674–5.
- Sedel F, Papeix C, Bellanger A, Touitou V, Lebrun-Frenay C, Galanaud D, et al. High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4:159–69.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26:1343–421.
- Kummer S, Hermsen D, Distelmaier F. Biotin treatment mimicking Graves' disease. *N Engl J Med.* 2016;375:704–6.
- Trambas CM, Sikaris KA, Lu ZX. More on biotin treatment mimicking Graves' disease. *N Engl J Med.* 2016;375:1698.
- Piketty ML, Polak M, Flechtner I, Gonzales-Briceño L, Souberbielle JC. False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays: The problem of biotin intake and related interferences. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55:780–8.
- Dundas CM, Demonte D, Park S. Streptavidin-biotin technology: Improvements and innovations in chemical and biological applications. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2013;97:9343–53.

Miguel-Ángel Ruiz-Ginés^{a,*}, Juan-Antonio Ruiz-Ginés^b, Dara Rodríguez González^a, Mercedes Agudo-Macazaga^a y María-Carmen Lorenzo-Lozano^a

^a Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen de la Salud, Toledo, España

^b Servicio de Neurocirugía, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mangelrg@sescam.jccm.es

(M.-Á. Ruiz-Ginés).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.06.002>

2530-0164/ © 2019 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España,

S.L.U. Todos los derechos reservados.