

CASO CLÍNICO

Homocistinuria: informe de 2 pacientes

Dr. Luis Carbajal-Rodríguez¹, Dra. Rosalba Barrios-Fuentes², Dra. Marcela Vela-Amieva³,
Dr. Raymundo Rodríguez-Herrera², Dr. Jorge Zarco-Román²

¹Subdirección de Medicina, ²Departamento de Medicina Interna, ³Departamento de Genética de la Nutrición,
Instituto Nacional de Pediatría, México, D. F., México.

Resumen

Introducción. Homocistinuria es la segunda causa de aminoacidopatías, después de fenilcetonuria. Se hereda en forma autosómica recesiva. El defecto está en el cromosoma 21 q 22.3. Incidencia: 1:300 000 a 1:60 000. Es un trastorno del metabolismo de la metionina con aumento de homocisteína, y alteraciones en ojos y sistemas nervioso central, cardiovascular y esquelético.

Casos clínicos. Mujeres de 9 y 11 años, con retardo psicomotor, pérdida de la agudeza visual y actividad motora, subluxación de cristalino, nistagmo, mala oclusión dentaria, prognatismo, escápulas aladas, aracno y clindactilia, genuvalgo, pie cavo, ataxia y signo de Romberg positivo. Tamiz metabólico: caso 1: metionina 1 194 (normal 7-47 ng/mL), B12 1 167 (normal 220-960 pg/mL), folatos 20-7.2 (normal 3-17 ng/mL). Caso 2: metionina 180-1 740, vitamina B12: 1 749 y 1 744, folatos 3. Tratamiento: piridoxina, folatos, vitamina C, B12 y aspirina. Evolución estable.

Conclusión. El diagnóstico oportuno de homocistinuria previene complicaciones.

Palabras clave. Homocistinuria; metionina; homocisteína; síndrome de Marfan.

Solicitud de sobretiros: Dr. Luis Carbajal Rodríguez, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, C.P. 04530, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 08-02-2006.

Fecha de aprobación: 30-11-2006.

Introducción

La homocistinuria fue descrita inicialmente y en forma independiente por Carson y Neill¹ en 1962 en Belfast, Irlanda, y por Garritsen y col.² en Wisconsin, Estados Unidos de Norteamérica. Los pacientes de ambos grupos eran estudiados por retardo psicomotor y fenotipo semejante a la enfermedad de Marfan.^{1,2} Dos años más tarde Mudd y col.,³ identificaron la enzima deficiente (defecto de la codificación para la l-serina deshidratasa cistatoín sintetasa, que convierte homocisteína y serina en cistatoína), lo que lleva a la acumulación de homocisteína y metionina.

Es la segunda causa más frecuente de aminoacidopatías después de la fenilcentonuria. Se hereda con carácter autosómico recesivo.⁴

El mapeo del gen localiza el defecto en la banda cromosomal 21q22.3 (forma clásica), detectándose más de 30 mutaciones, mide 30 kilobases y contiene 19 exones.⁵ Se puede estudiar en líneas de fibroblastos, en donde puede haber tres tipos de deficiencia: una sin actividad residual, en la segunda se encuentra reducida su actividad, pero existe afinidad para la piridoxal sulfato, y en la tercera, su actividad y afinidad están reducidas para el cofactor.³

Se reporta una incidencia en la forma de cistatoína beta sintetasa (CBS) en programas de recién nacidos vivos con variación de 1:300 000 a 1:60 000.³

Específicamente en Europa es de 1:40 000, correspondiendo 1% a portadores heterocigotos.³

La incidencia en la forma severa de los defectos de la remetilación de la homocisteína es menor de 1:500 000. Por otro lado, las deficiencias de remetilización parciales pueden tener mayor grado de incidencia y mayor tendencia individual a presentar eventos trombóticos; esto se ha reportado en 15 a 30% en algunas series de pacientes con enfermedad vaso-oclusiva.⁵

En Irlanda, la frecuencia es de 1:65 000, basado en tamizaje en recién nacidos, con una alta

prevalencia de mutación para la enzima CBS 833T-C en quienes no eran portadores de la variante 844 ins 68, que a su vez neutraliza la mutación 833T-CV.

La homocistinuria es un desorden del metabolismo de la metionina (aminoácido esencial) originado por diversas causas, dando como resultado en todas ellas un aumento en la homocisteína; ésta es un producto de degradación intermedio de la metionina y un punto de unión de dos rutas metabólicas: la transmetilación y la transulfuración (remetilización para formar metionina). En esta última ruta, la homocisteína se transforma en cistina y posteriormente en cisteína mediante reacciones enzimáticas dependientes de la actividad de vitamina B 6, que puede ser con 15 y 0% de actividad residual.

La primera reacción es catalizada por la enzima CBS, que requiere del metabolito del ácido fólico 5-Tiltetra hidrofolato, así como un donador metilo y un metabolito de la vitamina B12 (metil cobalamina), que es un cofactor.

En la transmetilación, la homocisteína es metilada a metionina a través de rutas independientes, donde intervienen las enzimas metionina sintetasa; (el déficit de esta enzima es una enfermedad homocigótica donde existe disminución de la metionina en plasma) y metilentetrahidrofolato reductasa; su alteración produce aumentos moderados de homocisteína, la metionina puede estar normal o disminuida.

La descripción original de la enfermedad fue hecha para la forma de la deficiencia homocigota de la enzima CBS, que resulta en una disminución en la transulfuración, generando hiperhomocistinemia ($> 50 \mu\text{mol/L}$), hipermetionémica.

Los defectos en la remetilización generan hiperhomocistinuria con metionina normal o baja.⁶

La homocisteína y su dímero homocistina se pueden detectar en plasma o en orina.⁷

Existen siete causas de homocistinuria: 1. Deficiencia en el metabolismo de vitamina B12; 2.

Deficiencia de metilen tetrahidrofolato reductasa; 3. Mala absorción intestinal selectiva para vitamina B12; 4. Homocistinuria cbl tipo E que responde a las dosis de vitamina B12; 5. Deficiencia de metil cobalamina tipo G cbl; 6. Defectos del metabolismo de la vitamina B12 (tipo2); y 7. Deficiencia de transcobalamina II.⁸

Todo esto produce (oxidación de lipoproteínas de baja densidad que se depositan en el endotelio vascular, produciendo ateromas y tromboembolismo, ya que hay efecto directo sobre las plaquetas y factores de la coagulación) alteraciones en ojos, sistemas nervioso central, cardiovascular y esquelético.⁶ El acúmulo de homocisteína produce daño de la colágena y de las fibras elásticas, así como oclusión de las arterias coronarias por aterosclerosis prematura y grave.

Existen además alteraciones en las proteínas del tejido conectivo que generan manifestaciones oculares y esqueléticas. Estos defectos se hallan relacionados particularmente con la fibrilina que es un componente de la matriz del periostio, el pericondrio y el mayor componente de las fibras zonulares del lente ocular con proteínas ricas en cisteína. La estructura de la fibrilina puede estar afectada por limitación de cisteína o por homocisteinilación; también puede haber asociación con mutaciones de la fibrilina, como el síndrome de Marfan.

Los efectos neurológicos de la homocistinuria pueden ser debidos principalmente por el agonismo del N-metil-D, que es el receptor para el aspartato del ácido homocístico, con los mismos mecanismos que ocasionan las alteraciones cerebrovasculares.^{9,10}

La homocistinuria tiene varios rasgos comunes al síndrome de Marfan, incluyendo la dislocación del cristalino, con fenotipo alto y delgado, aracnodactilia y deformidad torácica. Además, la persona afectada puede tener pie cavo, *genorecurvatum*, genuo valgo y escoliosis. Las alteraciones esqueléticas se presentarán en aquellos pacientes que no recibieron manejo en forma temprana; de

igual forma un tercio de los pacientes por la misma causa desarrollarán retardo mental moderado o severo, esto relacionado en mayor parte por los eventos trombóticos cerebrovasculares; las oclusiones arteriovenosas pueden ocurrir en cualquier etapa de la vida, incluyendo la infancia.¹¹

El diagnóstico de esta entidad se realiza midiendo la homocisteína total en plasma, que es tratada con agentes reductores antes de que ocurra la desproteínización. Los aminoácidos en plasma pueden indicar transulfuración o defectos en la remetilización, dependiendo de la presencia o ausencia de hipermetioninemia. Los defectos clínicos en la remetilización se pueden encontrar por las detecciones urinarias de metilmalonato, folatos y vitamina B12 séricos.¹²

Presentación de los casos clínicos

Caso 1. Mujer de nueve años, nació a las 35 semanas de gestación, de padres no consanguíneos, sin otros antecedentes heredofamiliares de importancia, acudió a escuela especial hasta el sexto año de primaria por problemas de aprendizaje y lenguaje; dedicada al hogar, con índice total de la escala de Weichlex (IQ) de 65 puntos. Tiene una hermana con homocistinuria. Desde los siete años de edad manifestó nistagmo horizontal, progresivo, pérdida de la agudeza visual, de la fuerza muscular y de la actividad motora. Fue referida al Instituto Nacional de Pediatría (INP) dos años después. A la exploración física se le encontró: peso de 30.4 kg (P50), talla 140 cm (P 90), subluxación de ambos cristalinos con amaurosis, nistagmo horizontal; prognatismo, mala posición dentaria, escápulas aladas, aracnodactilia y clindactilia, valgo de rodillas, pies cavos, ataxia, signo de Romberg positivo. Los exámenes de laboratorio mostraron: biometría hemática (BH) y tiempos de coagulación normales; tamiz metabólico con metionina de 1 194 (normal 7-47 μ M), vitamina B12 (primera determinación) de 1 167 y 427 (última determinación) (normal 220-960 pg/mL), folatos (primera determinación) 0 y 7.2 (última determinación) (normal 3-17 ng/

mL). Tratamiento: piridoxina 500 mg/día, folatos 20 mg/día, ácido acetilsalicílico (ASA) 160 mg/día, vitamina C 600 mg/día y vitamina B12 1 000 μ g/día. Evolución: desapareció la ataxia, encontrando ausencia de sensibilidad a la posición y la vibración; ocho meses después fue valorado por ataxia, disdiadococcinecia y asimetría. Tomografía axial computada (TAC) de cráneo y angiografía normales. Potenciales somatosensoriales y velocidad de conducción con datos compatibles a lesión axonal. Posteriormente se mantuvo estable del retardo psicomotor y de la fuerza muscular. La radiografía de columna mostró mínima osteopenia y esclerosis. Se egresó con el mismo tratamiento.

Caso 2. Mujer de 11 años, padecimiento desde los cuatro años de edad, con miopía; tres años después tuvo traumatismo con luxación de cristalino del ojo derecho, requirió de cirugía, con amaurosis como secuela; seis meses después presentó luxación del cristalino de ojo izquierdo, requiriendo también de cirugía correctiva; presentó disartria, acudiendo a terapia de lenguaje, cursando la secundaria en escuela especial. Referida al INP a los 11 años, a la exploración física se observó: peso de 40 kg, talla 155 cm; ojo derecho con sinequias posteriores y amaurosis bilateral, además de dismetría, temblor en reposo y de intención, torpeza a la coordinación motora, y sensibilidad conservada. Hábito marfanoide: anteproyección de hombros, escapulas aladas, rotación interna de cadera izquierda, hiperlordosis lumbar, pies cavos, arcos de movilidad con contractura de isquiotibiales. BH y tiempos de coagulación normales; tamiz metabólico: metionina (primera determinación) 180 y 1 740 (última determinación) (normal 17-47 μ M), vitamina B12 (primera determinación) 1 749-1 744 (última determinación) (normal 220-960 pg/mL), folatos 3 (normal 3-17 ng/mL). Tratamiento: piridoxina 500 mg diarios, folatos 20 mg/día, vitamina C 600 mg/día, ASA 160 mg/día, vitamina B12 1 000 μ g/día. Con evolución estable, persiste con hábito marfanoide además de dismetría bilateral.

Discusión

Los síntomas de esta enfermedad son vagos y se pueden confundir con retardo en el desarrollo. Esto puede ser secundario a los eventos trombóticos mencionados al no recibir oportunamente el tratamiento, bien por ser resistentes a la piridoxina o responder en forma parcial a ésta.^{14,15}

En los casos aquí informados, este retardo está presente, ya que ambas pacientes requirieron asistir a escuela especial por presentar un coeficiente intelectual bajo como lo reportan diversos autores.^{9,14-16}

También se hallaron rasgos de la evolución natural de la enfermedad: a nivel ocular se manifestó por miopía severa (primer dato de *ectopia lentis*). Mudd y col.¹⁷ encontraron que las alteraciones visuales se presentan en 55 a 82% a la edad de 10 años. En las pacientes de este informe se presentaron a la edad de nueve años (caso 1) y a la edad de cuatro años (caso 2).

En ambas pacientes se corroboraron las alteraciones piramidales, que son el resultado del daño a la inervación en el tracto cortico-espinal.

Ambas tuvieron las alteraciones esqueléticas que semejan al síndrome de Marfan y éstas se presentaron de acuerdo a lo descrito, en la infancia tardía o durante la adolescencia.¹⁵

La afección a sistema nervioso central por el tromboembolismo, constituye la mayor causa de morbilidad y la primera causa de mortalidad en esta enfermedad.⁶ Dentro del grupo de enfermedades metabólicas que producen tromboembolismo se deben de considerar al síndrome de encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica (MELAS) y a la homocistinuria, la cual es la causa más frecuente de accidente cerebrovascular.¹⁸

También es importante brindarles a estos pacientes el consejo genético oportuno, ya que estos enfermos pueden llegar a embarazarse y tener productos con alteraciones del tubo neural, abortos espontáneos, o placenta previa, debiéndose manejar como embarazo de alto riesgo. Las pa-

cientes de este reporte, que ya se encuentran en edad reproductiva, se han enviado a un centro hospitalario de tercer nivel de atención para adultos, para continuar su tratamiento sin dejar de pasar por alto este aspecto.

En relación al tratamiento, se utiliza la piridoxina, ya que la beta sintetasa es responsable del cofactor de ésta. Se administra en dosis de 500 mg/día. En ambos casos hubo respuesta a la misma; en ausencia de respuesta a la vitamina B6, se requiere de una dieta especial para restringir la metionina y suplementar con cisteína. El ácido fólico se encontró en valores bajos en ambas pacientes, motivo por lo que se suplementó. Tam-

bién existió deficiencia de la vitamina B12, por lo que se suplementó a dosis de 1 000 μ g/día. Es prudente tomar medidas para prevenir la trombosis, como es el uso de aspirina (ASA) en dosis bajas o dipiridamol.¹¹⁻¹³

La expectativa de vida de los pacientes con homocistinuria es reducida, una cuarta parte de éstos pueden fallecer por complicaciones cardiacas, neumotórax espontáneo o pancreatitis después de los 30 años de vida.^{15,16}

Por todo esto, es importante diagnosticar oportunamente estos casos, ya que las secuelas son prevenibles cuando esto se hace en el período neonatal.¹⁵

HOMOCYSTINURIA: REPORT OF 2 PATIENTS

Introduction. Homocystinuria is a metabolic disorder of methionine which results elevated homocysteine, visual, central nervous system, cardiovascular system and skeletal disturbances, and the second most frequent amino acid disorder after phenylketonuria. It is a recessive autosomic hereditary condition. The defect is located in chromosome 21q22-3. Incidence: 1:300 000 to 1:60 000.

Case reports. Two girls ages 9 and 11 years presented with mental retardation, loss of visual acuity and of motor activity; lens subluxation, nistagmus, ataxia and positive Romberg's sign. Metabolic screening: Case 1: methionine, 1 194 ng/mL (normal, 7-47 ng/mL); B12, 1 167 pg/mL (normal, 120-960 pg/mL); folates, 20-7.2 ng/mL (normal, 3-17 ng/mL). Case 2: methionine, 180-1 740; vitamin B12, 1 749; folates 3 (normal 3-17 ng/mL). Treatment: pyridoxine, folates, vitamin C, B12 and aspirin. The clinical course of these patients has been stable.

Conclusion. Early diagnosis of homocystinuria prevents complications.

Key words. Homocystinuria; methionine; homocysteine; Marfan's syndrome.

Referencias

1. Carson NAI, Neill DW. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child.* 1962; 37: 505-13.
2. Gerritsen T, Vaughn JG, Waisman HA. The identification of homocystine in the urine. *Biochem Biophys Res Commun.* 1962; 9: 493-6.
3. Mudd SH, Finkelstein JD, Irreverre F, Laster L. Homocystinuria: an enzymatic defect. *Science.* 1964; 143: 1443-5.
4. Yap S, Boers GHJ, Wilcken B, Wilcken ELD, Brenton PD, Lee JP, et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine B-synthase deficiency treated chronically. *Arterioscler Throm Basc Biol.* 2001; 21: 2080-5.
5. Barshop AB. Homocystinuria. En: Cecil, editor. *Textbook of medicine.* 21st ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p. 1114-7.
6. Scrigni VA, Nastro M, Ceciliano A, Uicich R, Díaz LM. Homocystinuria y accidente cerebrovascular en la infancia. *Arch Arg Pediatr.* 2002; 100: 234-9.

7. Gaustadnes M, Ingerslev J, Rütiger N. Prevalence of congenital homocystinuria in Denmark. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1512-3.
8. Bateman A. The structure of a domain common to archaeobacteria and homocystinuria disease protein. *Trends Biochem Sci.* 1997; 22: 12-3.
9. Rais L, Wafi M, Lahbil D, Iraki M, Fekkak J, Hamdani M, et al. Ocular and systemic complication of homocystinuria: a report a five cases. *Europ J Pediatr.* 1998; 2: 94-101.
10. Streeten BW. The nature of the ocular zonule. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1982; 80: 823-54.
11. Skovby F. Homocystinuria, clinical, biochemical and genetic aspects of cystathionine beta-synthase and its deficiency in man. *Acta Paediatr Scand.* 1985; 321: 1-21.
12. Fowler B, Schutgens RB, Rosenblatt DS. Folate-responsive homocystinuria and megaloblastic anaemia in a female patient with functional methionine synthase deficiency (cblE disease). *J Inherit Metab Dis.* 1997; 20: 731-41.
13. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transsulfuration. Ch 35. En: Scriver CH, Beaudet A, Sly W, Valle D, editores. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases.* 7th ed. USA: McGraw-Hill Inc.; 2001. p. 1292-306.
14. Yap S. Classical homocystinuria: Vascular risk and its prevention. *J Inherit Metab Cis.* 2003; 26: 259-65.
15. Baranova Z, Halogovec Y. Homocystinuria. Last updated. 2002; 24: 1-10.
16. Abbot MH, Folstein SE, Abbey HR, Pyeritz RE. Psychiatric manifestation of homocystinuria due cystathionine beta-synthase deficiency: prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B (6)-responsiveness. *Am J Med Genet.* 1987; 26: 959-69.
17. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta synthase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1985; 37: 1-131.
18. Stockman III JA. Neurology and psychiatry. Cerebrovascular disease in children. En: Stockman III JA, editor. *Year Book of Pediatric* 1996. Chicago: Mosby-Year Book Inc.; 1996. p. 295-6.

