

Homocistinuria. Informe de un paciente

Jesús Chávez Barrón, Carolina Cervantes, Nuria Gispert Cruells, Mario Colinabarranco González

Medicina Interna y Anatomía Patológica. Hospital general "Dr. Dario Fernández" ISSSTE.

Resumen

Paciente femenino de 23 años de edad con múltiples ingresos por glaucoma bilateral infantil, fracturas supracondíleas de ambos femúres a los 13 años y a los 15 años, con talla corta, retraso del desarrollo sexual y psicomotriz, hipotiroidismo primario, hipogonadismo hipotalámico, mala oclusión dentaria con pérdida del hueso alveolar, crisis convulsivas tonicoclónicas, insuficiencia renal crónica, síndrome de abandono social y desnutrición de segundo grado, cuyo cuadro clínico fue compatible con homocistinuria y que presentó en la autopsia múltiples trombosis arteriales.

Summary

Twenty three years old female patient with multiple hospitalizations due to bilateral infantile glaucoma, suprachondral fractures of both femurs at the age of 13 and 15, short height, delayed sexual and psychomotor development, primary hypothyroidism, hypothalamic hypogonadism. Abnormal dental occlusion with loss of the alveolar bone, clonicotonic convulsive crises, chronic renal failure, social abandonment syndrome, and second degree malnutrition. The clinical case corresponded to homocystinuria, and the autopsy revealed multiple arterial thromboses.

INTRODUCCION

La homocistinuria es una enfermedad autosómica recesiva, de la cual se describen siete variedades con características bioquímicas y clínicas bien definidas; cada una presenta aumento de los aminoácidos sulfurados en la sangre y la orina (homocistinuria).

La variedad más común es por déficit de la actividad de la enzima Cistationin B sintetasa, enzima que interviene en la transulfuración de la metionina a cisteína.

Las otras variedades son resultado de la incapacidad de convertir la homocisteína en metionina, reacción catalizada por la homocisteína metilhidrofolato-metiltransferasa y metcobalamina, así como otros cofactores de la piridoxina.^{1,2,3,16,20}

En 1985, se publicó una revisión de más de 600 casos recopilados por una encuesta internacional que informó los siguientes datos clínicos: Ectopialentis (85.6%), retardo mental (55.7%) retardo del desarrollo (22.5%), enfermedad tromboembólica temprana (16.1%), características marfanoides (36.9%), anomalías óseas (23.5%), convulsiones (3.2%), alteraciones psiquiátricas (2.8%), otros (11.0%)^{4,5,6,7,8,14}

La frecuencia mundial aproximada es de 1 en cada 200000 nacimientos¹⁵.

El aumento de metionina y homocisteína causan alteración de la colágena y da como resultado luxación del cristalino que en su complicación crónica puede desarrollar glaucoma, atrofia óptica, degeneración de retina y cataratas. En el hueso se presenta osteoporosis,

vértebra de pescado, escoliosis, espículas metafisiarias, aracnodactilia y pectum carinatum o excavatum ^{4,5,6,9, 14}.

Existe retardo mental, convulsiones, anormalidades del EEG, espasticidad, signos de focalización y alteraciones psiquiátricas; a nivel vascular hay trombosis arterial o venosa. ^{4,5,7,9,10,14,17}.

La piel puede ser delgada, el pelo reseco y quebradizo; protrusión de dientes superiores, hígado graso, hernia inguinal, miopía, etcétera ^{8,14,16}.

El defecto de la enzima cistationin B sintetasa se ha encontrado en el locus q21 del cromosoma 21, en estudios recientes realizados en ratones ¹³.

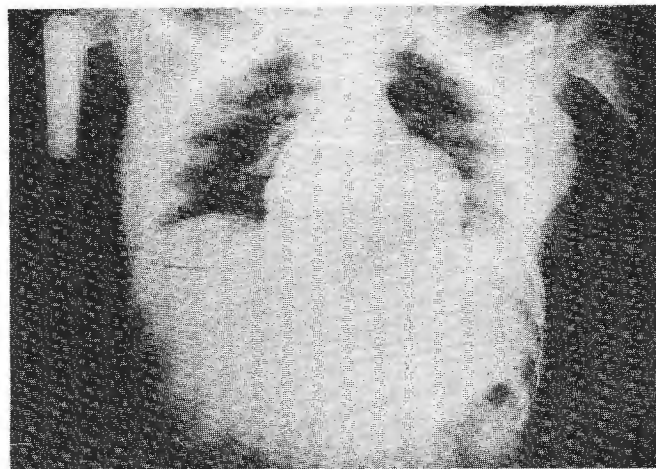


Fig. 1. Alteraciones esqueléticas.

CUADRO I

CLASIFICACION DE OSTEOGENESIS IMPERFECTA

TIPO	FRAGILIDAD ÓSEA	ESCLERÓTICAS AZULES	DENTICIÓN ANORMAL	PERDIDA AUDICIÓN	HERENCIA
I	Moderada	Presente	Ausente (IA)	Presente	A. Dom.
II	Extrema	Presente	Presente (IB)	Desconocido	A. Recesiva
III	Severa	Azuloso al nacer	Presente algunos	Alta incidencia	A. Recesiva
IV	Variable	Ausente	Ausente (IVA) Presente (IVB)	Alta incidencia	A. Dom.

CASO CLINICO

Paciente femenino de 23 años originaria y residente del D.F.

Producto de la segunda de cinco gestas, de embarazo de término, parto eutócico atendido en medio hospitalario, respiró y llóro al nacer, peso 3 800g, alimentación al seno materno, ablactación a los 3 meses, desarrollo psicomotriz normal hasta los 2 años, con retraso mental a partir de esa edad.

Telarquia a los 16 años, menarquia a los 19 años, nubil, ciclos irregulares con duración de 4 días, dismenorrea.

Amigdalitis de repetición con amigdalectomía a los 6 años, presentó como secuela hipoacusia bilateral, glaucoma bilateral infantil, no se observó fondo de ojo, se le realizó trabeculotomía bilateral, con una visión AO 20/60, con lentes 20/60, presión intraocular, ambos ojos, 18/22 mmHg. Fractura supracondilea de fémur izquierdo a los 13 años y fractura de fémur a nivel supracondileo del lado derecho a los 15 años, ambas manejadas con tratamiento conservador, osteoporosis generalizada, escoliosis, edad ósea retrasada. Fue vista por endocrinología debido a displasia de tejido conectivo y óseo con talla corta, retraso en desarrollo sexual secundario y psicomotriz, hipotiroidismo primario, hipogonadismo hipotalámico con tratamiento a base de T3-T4, calcitrol, vitamina B12 y vitamina D, con discreta mejoría en la talla y discreto desarrollo sexual. Tratada por el servicio de maxilofacial por presentar gingivitis, mala oclusión dental (apiñamiento dentario) y pérdida de hueso alveolar; fué tratada con cerclaje de piezas superiores. Presentó múltiples ingresos a los servicios de pediatría y medicina interna, el de enero de 1989 por crisis convulsivas tonicoclónicas generalizadas, insuficiencia renal crónica e hipocalcemia, desnutrición de segundo grado. En su último ingreso, de mayo de 1990, falleció por edema agudo pulmonar.

EF: Talla 1.23 m, peso 23 kg, talla corta, desnutrida, con palidez generalizada, mal conformada, cráneo branquicéfalo, ojos con FO y pupilas no valorables, leve exoftalmos.

Base nasal ancha, boca con mal oclusión dental con retrognatia y apiñamiento dentario, además de gingivitis. Tórax; deformado por prominencia anterior, campos pulmonares con estertores crepitantes deseminados, tiros intercostales y supraclaviculares, área precordial no valorable por la auscultación de abundantes estertores, xifoesciosis dorso lumbar.

Extremidades superiores hipotróficas, reflejos osteotendinosos normales con aracnodactilia, las inferiores se encuentran cortas a expensas de ambos fémures, sin datos de focalización.

A pesar de las maniobras realizadas, falleció en edema agudo pulmonar y presentó datos de trombosis arteriales múltiples.



Fig. 2. Cardiomegalia con hipertrofia del ventrículo izquierdo.

HALLAZGOS ANATOMOPATOLOGICOS

MICROSCOPICOS: Encéfalo con microgiria y degeneración esponjosa de la sustancia blanca.

Vasos arterioesclerosis (riñón y bazo) y trombosis múltiples (seno longitudinal superior, meninges,

encefalo, pulmón, riñón, etcétera) Infarto antiguo de la pineal.

Hueso, osteoporosis

Hígado, esteatosis de gota fina.

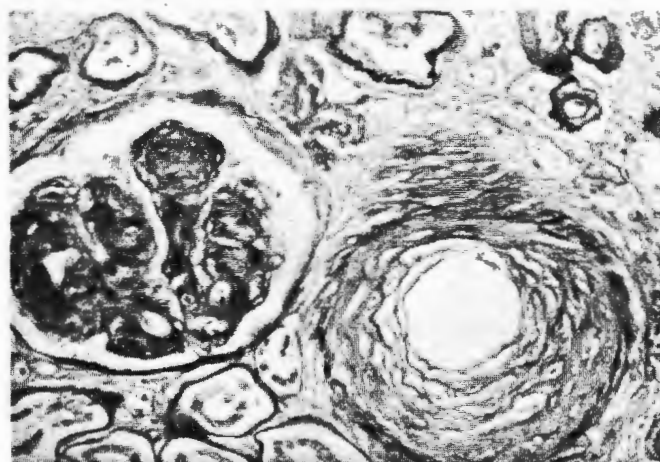


Fig. 3. Esclerosis glomerular.

DISCUSION

La homocistinuria es un padecimiento caracterizado por alteración de los aminoácidos sulfurados. Actualmente se describen 7 alteraciones metabólicas bien definidas; sin embargo, la causa más frecuente es la deficiencia de cistationin B sintetasa, la cual presenta habitualmente los datos clínicos siguientes: Luxación de cristalino, glaucoma bilateral infantil, talla corta, retraso mental, retraso psicomotriz, xifoesciosis, osteoporosis, pectum excavatum, aracnodactilia.^{8, 14, 16}

El paciente que se describe presentó muchos datos mencionados en la literatura internacional. Desafortunadamente en México no existen publicaciones acerca de su frecuencia, por otro lado presentó una evolución hacia el deterioro clínico progresivo, sin una buena respuesta a su tratamiento con dieta y vitamina B6, si bien, hubo mejoría ésta fue con ligero desarrollo ponderal, desarrollo sexual secundario discreto,

presentación de menarca, pero en general con deterioro de sus funciones cerebrales, así como el inicio de trombosis, las cuales, en su estudio anatomopatológico, se encontraron en encéfalo, riñón y pulmón, lo que explica su evolución con insuficiencia renal crónica, crisis convulsivas, aunque la propia homocistinuria puede causar éstas, por una alteración de los neurotransmisores en los cuales participan los aminoácidos sulfurados, esto aún no está bien definido 2,7,10,12,16,18,19.

Los estudios publicados definen a pacientes que sí responden al tratamiento con piridoxina y los que no tienen una buena respuesta, la que se encuentra en aquellos que fueron detectados antes de los 6 meses de edad, presentando sus manifestaciones tardíamente o de manera menos intensa, además de una mayor sobrevida.

Ante la posibilidad de que el cuadro clínico pueda ser confundido con otras patologías, se mencionan las dos más frecuentes, en las cuales hay que hacer diagnóstico diferencial: Síndrome de Marfan y osteogénesis imperfecta.

Síndrome de Marfan: Es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que se manifiesta por alteraciones en uno o más sistemas, con anomalía bioquímica desconocida, con las siguientes características: Luxación del cristalino, con frecuencia hasta de 72%, glaucoma, 15%, así como escleróticas azules, siendo muy frecuentes las alteraciones vasculares como dilatación de las paredes vasculares con formación de aneurismas, que al afectar la aorta es más frecuente en la porción proximal, con manifestaciones de insuficiencia aortíca, las alteraciones óseas son

aracnodactilia, pectum carinatum y excavatum, estatura mayor que la promedio, facies alargada, articulaciones luxables. La otra patología principal, como diagnóstico diferencial, es la Osteogénesis Imperfecta cuyas alteraciones esqueléticas son osteoporosis, escoliosis, fracturas patológicas, estatura normal, oteo sclerosis, dentino - genesis imperfecta con hipoplasia de la dentina, dientes azulosos; también cursa con luxación del cristalino, se describe como un padecimiento autosómico dominante, sobre todo en la variedad IV.B (Cuadro I) 11, 16

El paciente que describimos posee las alteraciones más frecuentemente mencionadas en la homocistinuria como son: Luxación del cristalino (85.6%), manifiestada por glaucoma bilateral como una complicación tardía de éste; retraso mental (55.7%), retraso de desarrollo (22.5%), enfermedad tromboembólica temprana (16.6%), características marfanoides (36.9%) convulsiones (3.2%), anomalías óseas (23.5%), y otras como protrusión de dientes superiores (11%). Sin bien, no se pudieron documentar las alteraciones enzimáticas, desde el punto de vista bioquímico, por falta de colaboración y el abandono familiar de la paciente, los aspectos clínicos descritos en la literatura y los encontrados en la paciente nos permiten establecer el diagnóstico, con alto grado de certeza, de ser un caso de homocistinuria. 7, 8, 14, 16.

El curso clínico fue malo como lo informa la literatura en aquellos pacientes que no responden al tratamiento dietético y se mencionan, como causa importante de mortalidad, los problemas tromboembólicos como se muestran en el presente caso clínico.

Referencias

1. Bachman C. Vitamins and inherited human errors of metabolism. *Int J Vitam Nutr Res Suppl* 30: 148-52; 1989.
2. Blom, H.J; Boers, G.H; Trijbels, J.M; van Roessel, J.J; Tangerman, A. Cystathionine synthase deficient patients do not use the transamination pathway of methionine to reduce hypermethinemia and homocystinemia. *Metabolism* 38: 577-82;1989.
3. Boers G.H.J; Smals, A.G.H; Drayer, J.I.M; y cols. Pyridoxine treatment does not prevent homocystinemia after methionine loading in adult homocystinuria patients. *Metabolism* 32: 390-397;1983.
4. Boers, G.H. Carriership for homocystinuria in juvenile vascular disease. *Haemostasis* 19, (Suppl 1): 29-34; 1989.
5. Bratstrom, L; Israelsson, B; Hultberg, B. Plasma homocysteine and methionine tolerance in early onset vascular disease. *Haemostasis* 19 (Suppl 1): 35-34;1989.
6. Burke, J.P.; O'Keefe, M; Bowell, R; Naughten, E.R. Ocular complications in homocystinuria early and late treated *Br J Ophthalmol* 73: 427-31;1989.
7. Cacciari, E; Salardi, S. Clinical and laboratory features of homocystinuria. *Haemostasis* 19(Suppl 1): 10-13; 1989.

8. Carey, M.C.; Donova, D.E; Fitzgerald, O; Mcauley, F.D. Homocystinuria a clinical and pathological study of nine subjects in six families. *Am J Med* 54: 7-31;1968.
9. Harker, L.A.; Slichter, S.J; Scott, C.R; Ross, R. Homocystinemia: Vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 291: 537-43; 1974.
10. Mudd, S.H; Levy, H.L. Disorders of transsulfuration. In: the metabolic basis of inherited disease. 5th ed. edited by Stanburry JB, Fredrickson DS, Golstein JI.. New York, McGraw Hill, 537-43; 1983.
11. Nelson. Tratado de pediatría, 9a. ed. Edit Interamericana. México 1986, 444-1830; 1986.
12. Ken:pster, P.A; Brenton, D.R; Gale, A.N; Stern, G.M. Dystonia in homocystinuria. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 51: 859-62;1988.
13. Münke, M; Kraus, J.P; Ohura, T; Francke U. The gene for cystathionine beta syntetase (CBS) Maps to th subtelomeric on Human chromosome 21q and to proximal mouse chromosome 17. *Am J Genet* 42: 550-59;1988.
14. Mudd, S.H; Skovby, F; Levy, H.L. y cols. The natural history of homocystinuria due to Cystathionine beta synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 37: 1-31;1985.
15. Palareti, G; Coccheri, S. Lowered antithrombin III activity and other clotting changes in homocystinuria: effects of a pyridoxine folate regimen. *Haemostasis* 19 (Suppl 1): 24-28;1989.
16. Rosenberg I.E. Inherited disorders of amin. *Acid metabolism. én: Harrison. Principles of Internal Medicine. McGraw Hill. N. York.* 12 ed. 1868-1875;1991.
17. Skovby, F. Inborn errors of metabolism causing homocystinuria and related vascular involvement. *Haemostasis* 19(Suppl 1): 4-9;1989.
18. Skovby, F;Kraus, J;Redlich, C y cols. Immunochemical studies on cultured fibroblasts from patients with homocystinuria due to cystathionine beta synthetase deficiency. *Am J Hum Genet* 34: 73-83;1982.
19. Watkins, D; Rosenblatt, D.S. Functional methionine syntase deficiency (cb1E and cb1G) clinical and biochemical heterogeneity. *Am J Med Genet* 34: 1690-94; 1989.
20. Watkins, D.S; Rosenblatt, D.S. Genetic heterogeneity patients with methylcobalamin deficiency. *J Clin Invest* 81: 1690-94;1988.
21. Wiley, V.C; Dudman N.P; Wilcken, D.E. Free and protein bound homocysteine and cysteine cystathionine beta synthase deficiency: dinterrelations during short and long term changes in plasma concentrations. *Metabolism* 38: 734-39;1989.