

---

## PRESENTACION DE CASOS

### HOMOCISTINURIA. REPORTE DE TRES CASOS EN UNA FAMILIA

J. C. Abad L., L. A. Villa L. \*

**PALABRAS CLAVES:** *Homocistinuria-Enfermedades Autosómicas Recesivas*

---

#### RESUMEN

Se reportan tres casos de homocistinuria encontrados en una familia en Ciudad Bolívar (Ant.) y se hace una revisión de la literatura con las posibles implicaciones en nuestro medio.

#### SUMMARY

We report three cases of homocystinuria founded in a single family at Ciudad Bolívar (Ant.) and we reviewed the literature and the possible implications to our Department.

**KEY WORDS:** *Homocystinuria-Autosomal Recessive Diseases*

#### INTRODUCCION

La homocistinuria es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por fenotipo marfanoide, retraso mental y excreción de homocisteína en la orina.

Descrita por primera vez en 1963, (1) desde entonces se han reportado 629 casos en la literatura mundial. (2) Su incidencia varía de un lugar a otro. Los datos globales sugieren una prevalencia de 1:200.000 habitantes. (3, 4) Aún no se ha publicado ningún caso en nuestro país.

#### REPORTE DE LOS CASOS

Paciente de 22 años. Sexo femenino, quien en enero de 1988 consultó al hospital de Ciudad Bolívar (Ant.) por un cuadro compatible con giardiasis duodenal con coprológico positivo.

Llamó la atención su aspecto físico y retraso mental moderado por lo que se decidió estudiar mas profundamente.

En los AP tenía historia de convulsiones tonicoclónicas en la infancia y le había sido practicada fauquetomía a los 7 años por una luxación atraumática de ambos cristalinos.

Al EF era normotensa. Tenía pelo lacio y quebradizo, iridotomía y afaquia bilateral, extremidades largas y delgadas (dolicoostenomelia) y aracnodactilia.

El hemograma y citoquímico de orina eran normales y los Rx mostraban osteoporosis moderada.

---

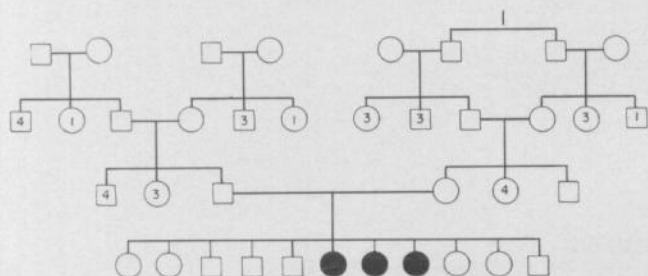
\* Dr. Juan Carlos Abad L.  
Residente Medicina Interna  
Universidad de Texas (Dallas)

\* Dr. Luis Alfredo Villa L.  
Residente Neurología Clínica  
Universidad de Antioquia  
Medellín-Colombia

En vista de estos hallazgos se decidió estudiar al resto de la familia, donde se encontraron otros dos casos de características similares.

El árbol genealógico mostraba consanguineidad entre los bisabuelos maternos, sin ninguna implicación desde el punto de vista genético. (Fig. 1)

FIGURA 1



ARBOL GENEALOGICO

- HOMBRE
- MUJER
- CASOS

Se tomaron muestras de orina de las tres pacientes y se enviaron al Depto. de Bioquímica de la Universidad de Antioquia donde se les practicaron las pruebas del nitroprusiato simple y de plata que resultaron positivas.

## REVISION DE LA LITERATURA

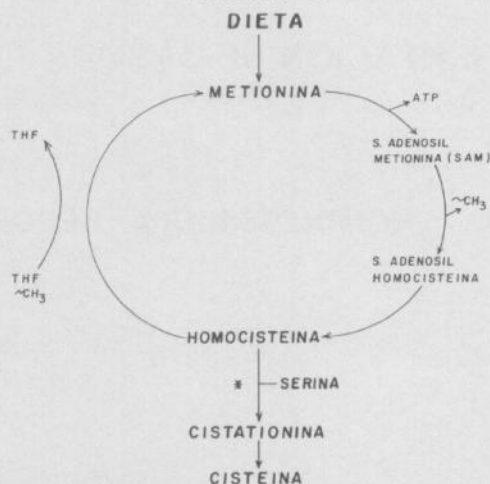
### - Metabolismo de los aminoácidos sulfurados:

La metionina es un aminoácido esencial. Cuando se une al ATP forma S-Adenosil Metionina (SAM), uno de los principales donadores de metilos del organismo. (Fig. 2) Una vez donado el grupo metilo, la SAM se convierte en S-Adenosil-Homocisteina que al perder los radicales derivados del ATP forma el aminoácido homocisteina. Este se conjuga con serina y forma cistationina la cual se transforma en cisteina. En caso de faltar la enzima que cataliza el paso de homocisteina a cistationina, se acumularán en el cuerpo cantidades excesivas de metionina y homocisteina. (3) Como la reabsorción renal de la primera de ellas es prácticamente completa, es la homocisteina la que se detecta en la orina. (1)

### - Fisiopatología:

La acumulación de homocisteina es nociva de varias maneras. Primero, interfiere en la formación de los puentes cruzados del colágeno con todas las manifes-

FIGURA 2



## METABOLISMO DE LOS AMINOACIDOS SULFURADOS

- ATP: ADENOSIN TRIFOSFATO
- ~CH<sub>3</sub>: GRUPO METILO
- THF: TETRAHIDROFOSFATO
- ⌘: CISTATIONINA B.SINTETASA

taciones del tejido conectivo que esto implica. (3) Segundo, tiene un efecto irritativo directo sobre el endotelio vascular predisponiendo a la formación de fenómenos trombóticos. (5) Tercero, junto con la metionina disminuye el transporte de otros aminoácidos al SNC causando el retraso mental. (6)

### - Cuadro Clínico:

Así como el defecto enzimático varía de parcial a total, las manifestaciones clínicas también. (7)

Aunque las anomalías bioquímicas están presentes desde el nacimiento, las alteraciones fenotípicas se van haciendo evidentes a medida que se avanza en el desarrollo psicomotor y pondoestatural. (3)

Gatean después del año y caminan después de los dos años. Cuando lo hacen es a la manera de "Charles Chaplin". (8) El retraso mental se hace evidente a los 6 años. Varía de moderado a severo. Un 20% de los casos tiene cociente intelectual normal. (3) Antes de los 10 años aparece luxación no traumática del cristalino, la cual según algunos autores se presenta hasta en un 90% de los casos. (9) Se han reportado convulsiones en 10-15% de los pacientes. (3) Cuando alcanzan la vida adulta, lo que más llama la atención es su hábito marfanoides con dolicoostenomelia, escoliosis, pectus carinatum o excavatum, aracnodactilia, genu valgum y pie cavo. A los Rx se encuentran vértebras bicóncavas y osteoporosis generalizada. (10)

Como rasgos adicionales tienen un cabello fino y quebradizo, piel delgada, paladar ojival y pueden presentar hernia inguinal. (3)

Quizá la complicación más temida son los fenómenos trombóticos, tanto arteriales como venosos particularmente frecuentes en el postoperatorio inmediato. (5) Se ha postulado que los pacientes heterocigóticos sin manifestaciones clínicas evidentes tendrían tendencia a la aterosclerosis precoz. (11)

#### - Diagnóstico:

Se utilizaba el test del nitroprusiato simple, el cual detecta grupos sulfidrido (-SH) en orina, siendo positivo en otras aminoacidurias. (12) Luego se desarrolló el del nitroprusiato de plata que es más específico para homocisteína. (13) Estas pruebas son semicuantitativas.

Para la determinación de los niveles de homocisteína se utilizan las diferentes variedades de cromatografía, (14) pruebas aún no estandarizadas en nuestro medio. También se han empleado cuantificaciones de la enzima defectuosa a nivel tisular, (7) no disponibles en Colombia.

#### - Tratamientos:

En la mitad de los pacientes es posible inducir alguna actividad en la enzima defectuosa mediante dosis suprafisiológicas de piridoxina (B6) mejorando las

anomalías metabólicas. (15) Si esto no es efectivo, se recurre a una dieta pobre en metionina. (3)

Instituyendo estas medidas de una manera precoz es posible evitar que aparezcan las manifestaciones de la enfermedad, y es por esto que el test del nitroprusiato se ha sumado a las otras pruebas de screening neonatal en otras partes del mundo. (3)

## CONCLUSIONES

La homocistinuria es una enfermedad potencialmente reversible cuando se detecta de manera precoz mediante el screening neonatal. El test del Nitroprusiato está al alcance de cualquier laboratorio en nuestro medio. Se debe sospechar en pacientes con hábito marfanoides y retraso mental. También en aquellos con luxación atraumática del cristalino.

## ADENDUM

Posterior a la terminación del año rural, han aparecido otros dos casos de homocistinuria en la práctica de los autores.

## AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a Erly Vallejo y a Luis Alberto Cabezas por su ayuda en la parte de laboratorio de este manuscrito.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) CARSON NA, CUSWORTH DC, DENT CE et al. Homocystinuria: A New Inborn Error of Metabolism Associated with Mental Deficiency. Arch Dis Childh 1963; 38:425-436
- (2) MUDD SH, SKOVBY F, LEVY HL, et al. The Natural History of Homocystinuria due to Cystathionine B-Synthase Deficiency. Am J Hum Genet 1985; 37:1-31
- (3) MUDD S. H, LEVY HL. Disorders of Transulfuration. In: STANBURY J, WINGAARDEN J, FREDERICKSON D, GOLDSTEIN J, BROWN M, EDS. The Metabolic Basis of Inherited Disease, 5th Ed; New York, McGraw-Hill Book Company, 1983; 522-559
- (4) ROSENBERG LE. Inherited Disorders of Amino Acid Metabolism. In: BRAUN WALD E, ISSELBACHER KJ, PETERSDORF RG, WILSON JD, MARTIN JB, FAUCI AS, EDS. Harrison's Principles of Internal Medicine, 11th Ed; New York, McGraw-Hill Book Company, New York 1987; 1611-1616
- (5) HARKER LA, SLICHTE SJ, SCOTT CR et al. Homocystinemia. Vascular Injury and Arterial Thrombosis. N Engl J Med 1974; 291:537-543
- (6) TUDBALL N, GRIFFITHS R. Biochemical Changes in the Brain of Experimental Animals in Response to Elevated Plasma Homocystin and Methionine. J Neurochem 1976; 26:1149.
- (7) FINKELSTEIN JD, MUDD SH, IRREVERRE F, et al Homocystinuria due Cystathionine Synthetase Deficiency: The Mode of Inheritance. Science 1964; 146: 785-787
- (8) KOMROWER GM, WILSON VK: Homocystinuria. Proc R Soc Med 1963; 56:996
- (9) FRANCOIS J. Ocular Manifestations in Aminoacidopathias. Adv Ophthalmol 1972; 25:28
- (10) THOMAS PS, CARSON NJ. Homocystinuria: The Evolution of Skeletal Changes in Relation to Treatment. Ann Radiol 1978; 21:95
- (11) BOERS GHJ, SMALS AGH, TRIJBELS, FMJ, et al. Heterozygosity for Homocystinuria in Premature Peripheral and Cerebral Occlusive Arterial Disease. N Engl J Med 1985; 313:709-715
- (12) KNOX WE. Cystinuria. In: STANBURY JB, WYNGAARDEN J B and FREDRICKSON DS, eds. The Metabolic Basis of Inherited Disease, New York: McGraw-Hill Book Company, Inc.; 1960
- (13) SPAETH GL and BARBER W. Prevalence of Homocystinuria Among the Mentally Retarded: Evaluation of a Specific Screening Test. Pediatrics 1967; 40:586-589
- (14) SHIH VE. Laboratory Techniques for the Detection of Hereditary Metabolic Disorders. Cleveland, CRC Press, Inc. 1973.
- (15) KIM YJ and ROSENBERG LE. On the Mecanism of Pyridoxine Responsive Homocystinuria. II. Properties of Normal and Mutant Cystathionine B-Synthase from Cultured Fibroblasts. Proc Nat Acad Sci USA, 1974:71:4821-4825



**INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
C.E.S.**

**MIEMBRO DE ASCUN Y ASIESDA**  
Institución sin ánimo de lucro

**CENTRO DE ESPECIALISTAS CES**, Institución docente-asistencial perteneciente al Instituto de Ciencias de la Salud, le ofrece todo un equipo humano y material donde usted puede remitirnos sus pacientes.

**1. CONSULTA MEDICA GENERAL Y ESPECIALIZADA:**

Alergias	Neurología
Consulta del niño sano	Neumología
Cirugía General	Nutrición y Dietética
Cirugía Plástica	Oftalmología
Dermatología adultos e infantil	Ortopedia
Fisiatría	Otorrinolaringología
Fisioterapia	Pediatría
Geriatría	Psicología
Ginecología	Psiquiatría
Medicina Interna	Urología

**2. CIRUGIA AMBULATORIA**

**3. SERVICIOS DE APOYO:**

Colposcopia	Laboratorio Clínico
Electrocardiograma	Rectosigmoidoscopia
Endoscopia Digestiva	Radiología
Ecografía	Vacunación

**4. ODONTOLOGIA:**

Cirugía	Prótesis total (parcial, fija y removible)
Cefalometría	Periodoncia
Endodoncia	Radiografía Panorámica
Exodoncia	Urgencias
Odontopediatría	Ortodoncia preventiva e interceptiva

**ATENCIÓN DE PACIENTES BAJO ANESTESIA GENERAL**

**5. CITAS:** Medicina: 288 28 79 - 288 61 42  
Odontología: 288 40 73 - 288 61 21

**6. HORARIO:** De Lunes a Viernes de 7:30 a.m. a 6 p.m.  
Sábados: de 8 a.m. a 12 m. (Consulta Médica y Urgencias Odontológicas)

**7. LOCALIZACION:** Cra. 43A No. 52 Sur 99  
Buses ruta Medellín-Sabaneta

**8. ATENCION DE PACIENTES CON COMFAMA, COMFENALCO, COOMEVA, ASEGURADORAS**