

## Protocolo de diagnóstico y tratamiento de homocistinuria

Couce ML<sup>1</sup>; Balcells S<sup>2</sup>; Dalmau J<sup>3</sup>;  
Grinberg D<sup>2</sup>; Rodés M<sup>4</sup>; Vilaseca MA<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Unidad de T. Metabólicas.  
Servicio de Pediatría.  
Hospital Clínico Universitario,  
Santiago de Compostela.

<sup>2</sup>Departamento de Genética.  
Facultad de Biología.  
Universidad de Barcelona, Barcelona.

<sup>3</sup>Unidad de Nutrición y Metabolopatías.  
Hospital Infantil La Fe, Valencia.

<sup>4</sup>Instituto de Bioquímica Clínica.  
Corporación Sanitaria-Clínic, Barcelona.

<sup>5</sup>Laboratorio de Metabolopatías.  
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

**Palabras clave:** CBS (cistationina  $\beta$ -sintasa), MS (metionina sintasa), MTHFR (5-10-metilen-tetrahidrofolato reductasa), MSR (metionina sintasa reductasa), Cbl (cobalamina).

### Correspondencia:

Dra. M<sup>a</sup> Luz Couce Pico.  
Unidad de T. Metabólicos.  
Servicio de Pediatría.  
Hospital Clínico Universitario.  
Santiago de Compostela.  
e-mail: Maria.Luz.Couce.Pico@sergas.es

## Introducción

Se conoce con el nombre de homocistinurias al conjunto de errores congénitos del metabolismo de la homocisteína, caracterizados bioquímicamente por una elevada concentración de homocistina en plasma y orina, como consecuencia de la acumulación de este aminoácido en tejidos. Esta acumulación se produce a causa del defecto de actividad de alguna de las enzimas implicadas en el metabolismo de la homocisteína.

### Fisiopatología: metabolismo de la homocisteína

La homocisteína es un aminoácido azufrado, no esencial, no proteinógeno, que se origina a partir de la metionina, aminoácido esencial que proviene de las proteínas. La homocisteína se halla en una encrucijada de vías metabólicas: la de la **trans-sulfuración** y la de la **remetilación** (Fig. 1). Por la vía de la trans-sulfuración, la homocisteína se transforma en cistationina mediante la **cistationina  $\beta$ -sintasa (CBS)**, con ayuda del cofactor piridoxal-fosfato. La cistationina se transforma en cisteína, precursora del glutatión y la taurina, compuestos de gran importancia metabólica como antioxidante (glutatión) y neurotransmisor (taurina). La cisteína es finalmente catabolizada eliminándose por la orina en forma de sulfato.

La homocisteína se puede también remetilizar transformándose en metionina por dos vías. La reacción de remetilación más importante es catalizada por la **metionina sintasa (MS)**, que utiliza como sustrato el metiltetrahidrofolato (MTHF) y debe ser activada por la **metionina sintasa reductasa (MSR)**. Esta reacción de remetilación requiere metil-cobalamina (MCbl) como coenzima. El MTHF constituye la mayor fuente de folato plasmático y proviene de la reducción de 5,10-metilentetrahidrofolato, catalizada por la enzima **5,10-metiléntetrahidrofolato reductasa (MTHFR)**.

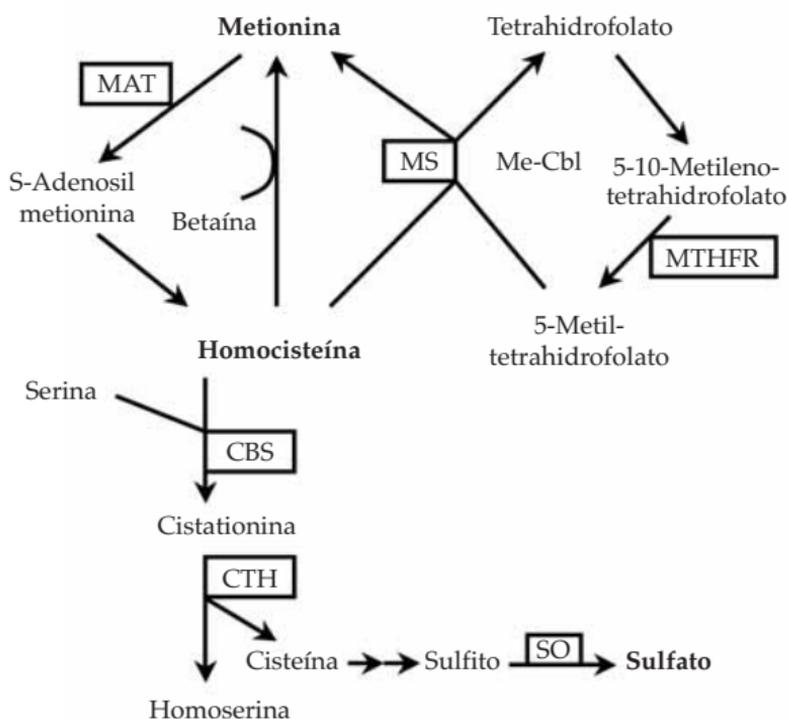


Fig. 1. Vía metabólica de los aminoácidos sulfurados. Vía de trans-sulfuración de la metionina y ciclo de transmetilación.

MAT: Metionina adenosiltransferasa.

MS: Metionina sintasa.

MTHFR: 5-10-metilen-tetrahidrofolato reductasa.

CBS: Cistationina β sintasa.

CTH: Cistationasa.

SO: Sulfito oxidasa.

Esta enzima tiene un papel indirecto, pero básico, en la remetilación de la homocisteína. La otra vía de remetilación se localiza principalmente en el hígado y riñón, siendo catalizada por la betaína: homocisteína metiltransferasa (BHMT).

El metabolismo de la homocisteína se halla estrechamente regulado por la ingesta de aminoácidos sulfurados. Cuando existe un exceso de metionina debido a una elevada ingesta proteica, la homocisteína es catabolizada por la vía de la trans-sulfuración, transformándose en cisteína y eliminándose por la orina en

forma de sulfato. Si la ingesta de metionina es baja, la homocisteína se remetila, formándose metionina y S-adenosilmetionina (SAM), que es un importante dador de grupos metilo del organismo, actuando en la remetilación de más de 100 metabolitos (DNA, creatina/creatinina, hormonas, neurotransmisores).

### Causas de homocistinuria

Las causas genéticas de homocistinuria son las deficiencias totales o parciales de las enzimas implicadas en su metabolismo, básicamente la deficiencia de CBS y los defectos del metabolismo de la cobalamina/folato: la deficiencia de MTHFR y del sistema MS (CblG) & MSR (CblE) y las variantes CblC, D y F. El defecto total de una de estas enzimas causa **homocisteinurias graves**, con concentraciones plasmáticas de homocisteína total (tHcy: suma de todas las formas que generan este aminoácido por reducción: homocisteína, homocistina, cisteín: homocisteín disulfuro y homocisteína ligada a proteínas) entre 100-250  $\mu\text{mol/L}$ , que en el caso de algunos defectos del metabolismo intracelular de la Cbl (CblC, D y F) se acompañan de aciduria metilmalónica. También deben considerarse en este grupo los defectos congénitos de transporte [factor intrínseco (FI) y transcobalamina II (T-II)] y absorción de cobalamina (defecto del receptor del complejo factor intrínseco-cobalamina: síndrome de Immerslund-Grasbeck (S I-G)].

**La hiperhomocisteinemia moderada de origen genético** puede estar causada por la condición de portador para las deficiencias enzimáticas citadas anteriormente o bien por la de homocigoto para ciertos polimorfismos, el más prevalente de los cuales es la mutación 677C→T de MTHFR, que da lugar a una proteína enzimática termolábil, con un 50% de actividad residual. Estas condiciones causan una hiperhomocisteinemia que oscila entre 15 - 100  $\mu\text{mol/L}$ , pero que puede incluso ser totalmente normal, dependiendo de las concentraciones séricas de folato.

La **hiperhomocisteinemia de origen adquirido** puede estar causada por factores relacionados con el estilo de vida, ciertas condiciones clínicas y fármacos. Unas son fisiológicas (edad, sexo, masa muscular); otras vienen determinadas por un estilo de vida (sedentarismo, tabaquismo, ingesta excesiva de café y/o alcohol, baja ingesta de vitamina B<sub>12</sub> y folatos, etc.). La insuficiencia renal y la arteriosclerosis cursan con aumento de Hcy, así como la administración de algunos fármacos (antagonistas del ácido fólico, carbamacepina, óxido nítrico, metotrexate, colestiramina y niacina, etc.) (1,2). En la infancia, la causa más importante de hiperhomocisteinemia con aciduria metilmalónica es de origen nutricional y se da en niños con lactancia materna exclusiva de madres con deficiencia de factor intrínseco, no tratadas, o vegetarianas puras (3).

## Homocistinuria clásica

Debida al déficit de cistationina  $\beta$ -sintasa (CBS), es la causa más frecuente de homocistinuria. Su incidencia aproximada basada en el screening neonatal es de 1/200.000-300.000 recién nacidos vivos, aunque varía de unos países a otros, fluctuando desde 1/65.000 en Irlanda hasta 1/900.000 en Japón. Estudios recientes basados en análisis de mutaciones en las muestras de recién nacidos sugieren que puede ser más frecuente: 1/20.000 o incluso mayor (4).

### I. Genética

La enfermedad es de herencia autosómica recesiva. El *gen CBS* que codifica a la proteína enzimática CBS se encuentra en el brazo largo del cromosoma 21 (21q22.3). Hoy en día se sabe que CBS es un tetrámero de subunidades idénticas de 63 kDa y el *gen CBS* humano ha sido clonado y secuenciado en 1998 (Kraus y col., 1998) (5). Se extiende a lo largo de casi 30 kb y consta de 23 exones, 15 de los cuales son codificantes. Se han hallado más de 130 muta-

ciones (6,7), la mayoría de las cuales (72%) son mutaciones puntuales, muchas de ellas privadas. Las dos de mayor relevancia epidemiológica en países europeos son:

- G307S, en grupos de origen celta, principalmente en Irlanda, sin respuesta a piridoxina.
- I278T, más frecuente en países centroeuropeos, piridoxín sensible.

No obstante, en la Península Ibérica la mutación T191M, sin respuesta a la piridoxina es la más prevalente (8,9).

## II. Fisiopatología

La caracterización del defecto enzimático no ha permitido comprender totalmente el mecanismo de las alteraciones clínicas de la enfermedad.

Se sabe que la elevación plasmática de la homocisteína es el factor responsable de las principales manifestaciones clínicas, como las alteraciones vasculares y las complicaciones tromboembólicas, debido a su toxicidad sobre el endotelio de los vasos sanguíneos, mayor adherencia plaquetaria y aumento de la proliferación de las células del músculo liso. Este hecho se corrobora porque los pacientes afectados de homocistinuria por trastornos de la vía de remetilación, que tienen concentraciones elevadas de homocisteína, pero normales o disminuidas de metionina, presentan lesiones similares en los vasos sanguíneos. Puede haber factores de riesgo adicionales, como la coexistencia de homocigosis para el factor V de Leiden que disminuye la actividad de la proteína C favoreciendo la trombosis venosa, y la homocigosis para la mutación termolábil C677T del metilentetrahidrofolato reductasa (10,11,12).

La hiperhomocisteinemia también afecta a la síntesis del colágeno y de la elastina del tejido conjuntivo, y por ello, se observan en estos

enfermos alteraciones óseas, cutáneas y ectopia lentis (13,14).

El retraso mental que presentan el 50% de los pacientes parece ser debido al déficit de cistationina (aminoácido muy importante en la composición cerebral) y a la inhibición competitiva del transporte de aminoácidos al cerebro y formación de neurotransmisores por la elevada concentración de metionina y homocisteína (14). Influyen asimismo los accidentes cerebrovasculares recidivantes secundarios a la enfermedad trombótica.

### III. Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de la homocistinuria es muy amplio abarcando desde casos con síntomas y signos leves que dificultan el reconocimiento del proceso hasta los que cursan con complicaciones graves y de inicio desde los primeros años de vida. Los recién nacidos son normales y los primeros síntomas ocurren a partir del primer o segundo año y suelen ser inespecíficos (desmedro, retraso psicomotor, etc.). La presentación clínica característica incluye la afectación de cuatro sistemas orgánicos: ocular, esquelético, vascular y nervioso (13,14,15), (Tabla I).

a) *Sistema ocular*: la alteración típica es la luxación del cristalino, muchas veces precedida por una miopía que progresa rápidamente por lo que con mucha frecuencia son los oftalmólogos los que sospechan la enfermedad. Un signo objetivo importante de desplazamiento del cristalino es la iridodonesis, un temblor del iris por la falta de su soporte habitual. La ectopia se presenta en etapas precoces de la vida, en muchos casos se hace evidente a los 5 años, en el 80% a los 10 años y en prácticamente todos en la tercera década de la vida. Esta alteración es también típica del Síndrome de Marfan,

**Tabla I. Principales características clínicas de la homocistinuria por déficit de cistationina  $\beta$  sintasa**

	<i>Más frecuentes</i>	<i>Menos frecuentes</i>
<i>Sistema Nervioso</i>	Retraso mental	Convulsiones
<i>Central</i>	Síntomas psiquiátricos	Signos extrapiramidales
<i>Ojos</i>	Ectopia lentis Miopía	Glaucoma Cataratas Atrofia óptica
<i>Esqueleto</i>	Osteoporosis Hábito marfanoide Escoliosis Vértebras biconcavas	Aracnodactilia Genu valgum Pies cavos
<i>Vascular</i>	Oclusiones	Flujo malar Llivedo reticularis

pero a diferencia de la homocistinuria en que el desplazamiento es en dirección inferior, en este síndrome el desplazamiento del cristalino suele ser hacia arriba.

Otras complicaciones menos frecuentes son el glaucoma que se debe en algunos casos al bloqueo pupilar por el cristalino luxado. Los pacientes también pueden presentar desprendimiento y degeneración de la retina, cataratas y atrofia óptica.

- b) *Sistema esquelético*: la osteoporosis es prácticamente constante, sobre todo después de la niñez. Debido a ello es frecuente que presenten escoliosis, fracturas patológicas y colapso vertebral.

Al igual que en el Síndrome de Marfan los pacientes suelen ser altos y el aumento de talla es sobre todo a expensas de unas extremidades largas con elongación de metáfisis y epífisis, por lo que la relación

segmento superior/segmento inferior está reducida. Es frecuente la aracnodactilia.

Otras deformidades óseas que pueden presentar son *genu valgum*, *pectus excavatum* o *carinatum*, pies cavos. Presentan a menudo limitación de la movilidad articular, sobre todo en extremidades.

Con frecuencia el paladar es estrecho y muy abovedado, los dientes brotan prematuramente y se presentan a menudo amontonados.

Hallazgos radiológicos característicos: osteoporosis con vértebras bicóncavas. Espículas metafisarias sobre todo a nivel de las partes distales del cúbito y radio. Elongamiento de los huesos del carpo, 4º metacarpiano corto y retardo del desarrollo del semilunar.

- c) *Sistema Nervioso Central*: aproximadamente la mitad de los pacientes presentan retraso mental con un grado variable de afectación aunque una alteración mental grave es rara.

Son frecuentes los trastornos de la conducta con personalidad esquizoide y alteraciones electroencefalográficas con actividad muy lenta de las ondas. El 20% tienen convulsiones. Pueden presentar signos neurológicos focales como consecuencia de accidentes cerebrovasculares.

- d) *Sistema Vascolar*: las alteraciones vasculares son las que marcan el pronóstico de la enfermedad y constituyen la principal causa de muerte de estos pacientes. Estos presentan arteriosclerosis prematura y complicaciones tromboembólicas en venas y arterias de cualquier localización corporal, tanto de vasos grandes como pequeños y pueden aparecer a cualquier edad. La oclusión de las arterias coronarias, renales

y cerebrales con el consiguiente infarto tisular puede ocurrir en el 1<sup>er</sup> decenio de la vida; un 50% de los pacientes no tratados presentan complicaciones vasculares antes de los 30 años (16). El riesgo de fenómenos tromboembólicos parece superior después de las infecciones, estrés o intervenciones y sobre todo después del parto. También parece mayor durante el embarazo.

Otras manifestaciones clínicas menos características que pueden presentar: piel seca y delgada, pelo quebradizo, hernias, hígado graso, ...

- e) *Embarazo y descendencia*: el riesgo de accidentes vasculares es mayor durante el embarazo y sobre todo después del parto. La mayoría de los embarazos han tenido lugar en mujeres piridoxín sensibles y presentan riesgo elevado de pérdida fetal (embarazo ectópico, aborto, mortinato), pero no de malformaciones. Recientemente se han comunicado exitosos embarazos con recién nacidos normales en mujeres no piridoxín sensibles (17).

#### IV. Diagnóstico

##### a) Diagnóstico Bioquímico

Se deben cuantificar los aminoácidos y la homocisteína total en plasma y orina. Esta última determinación se puede realizar por HPLC con detección fluorimétrica o electroquímica o bien por procedimientos inmunoenzimáticos automatizados (18, 19, 20). Hay elevación en plasma y orina de homocisteína y metionina con disminución de cistina y cistationina.

El test de Brand o test del cianuro nitroprusiato es un método sencillo de cribado para demostrar el aumento de la eliminación de los compuestos que contienen sulfhidrilo en la orina. La cistina y la S-sulfocisteína dan

Tabla II. Hallazgos bioquímicos en los defectos metabólicos con homocistinuria

	Metionina (P)	Homocisteína total (P)	Homocistina (o)	Cistationina (P/o)	Ácido metilmalónico (o)
<i>Déficit CBS</i>	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↓	N
<i>Deficiencia de MTHFR</i>	↓	↑↑	↑↑	N o ↑	N
<i>Deficiencia de metionina sintetasa (CblE/G)</i>	↓	↑	↑	N o ↑	N
<i>Deficiencia de adenosil y metilcobalamina (CblC/D/F)</i>	↓	↑↑	↑↑	N o ↑	↑↑

(p): plasma; (o): orina; N: normal.

también un resultado positivo. La reacción de Spaeth y Barber, una modificación del test de Brand, en la que se añade nitrato de plata es más específica de la homocistinuria y puede ser de utilidad como procedimiento de cribaje inicial. No obstante, ambos test cualitativos pueden dar resultados negativos en orinas diluidas, por lo que su negatividad no descarta una homocistinuria y, si la clínica lo sugiere, es indispensable cuantificar los aminoácidos.

### b) Diagnóstico Enzimático

Una vez orientado el diagnóstico deberá realizarse la comprobación del defecto de la proteína enzimática, normalmente en cultivo de fibroblastos (Tabla III) y, de ser posible, el estudio genético, con objeto de poder ofrecer consejo genético y diagnóstico prenatal, si se requiere.

### c) Estudio Genético Directo

- **Pacientes:** para deficiencia en CBS, se puede realizar el análisis de la mutación T191M, mayoritaria en pacientes de la península Ibérica (8). En principio, se podría esperar que el 75% de los pacientes homocistinúricos clásicos españoles tengan al menos un alelo con esta mutación. Mutaciones prevalentes en otras poblaciones (G307S en Irlanda y I278T en países centroeuropeos). No se habían encontrado en pacientes españoles, pero recientemente la I278T se ha hallado en heterocigosis en un paciente catalán con respuesta parcial a la piridoxina.
- **Portadores:** para la deficiencia en CBS se puede hacer el diagnóstico de portadores sólo cuando se conozcan las mutaciones del caso índice (por ejemplo, si tiene la T191M). Un diagnóstico indirecto como se describe más abajo es posible, pero

requeriría muestra de varios miembros de la familia.

**d) Diagnóstico Prenatal**

Para la deficiencia en CBS se puede hacer el diagnóstico directo en vellosidades coriales o amniocitos, sólo cuando se conozcan las mutaciones del caso índice (por ejemplo, si tiene la T191M). Si alguna de las mutaciones no se conoce, se puede realizar un diagnóstico indirecto. Por estudio enzimático es posible en los defectos de CBS en amniocitos, no en vellosidades coriónicas (21,22).

**e) Estudio genético indirecto**

Esta aproximación se puede realizar para cualquier caso de homocistinuria en la que se conozca el defecto bioquímico y la localización del gen respectivo. El análisis consiste en analizar dos marcadores genéticos altamente polimórficos que flanquean al gen. Se requiere muestras de DNA del caso índice y de ambos padres. Los polimorfismos a analizar para el caso del gen CBS, podrían ser el D21S1411 (centromérico) y el D21S1890 (telomérico). Ambos marcadores se encuentran aproximadamente a 0,3 Mb del gen por lo que un resultado erróneo debido a una doble recombinación tiene una probabilidad inferior a  $9 \times 10^{-6}$ .

**f) Detección neonatal de homocistinuria**

Algunos países han incluido en los programas de *screening metabólico del recién nacido* la determinación de metionina en papel de filtro, por un método de ensayo de inhibición bacteriana (BIA), similar al test de Guthrie para la fenilcetonuria. Tiene el inconveniente de dar un porcentaje elevado de falsos negativos, particularmente en los niños que responden a la piridoxina. La introducción reciente en algunos centros

de la espectrometría de tandem masas puede mejorar la sensibilidad y precisión y reducir el número de errores diagnósticos (23).

## V. Diagnóstico diferencial

Desde el punto de vista clínico el diagnóstico diferencial de la homocistinuria debe hacerse con las entidades que presentan las alteraciones esqueléticas citadas, esto es, con el síndrome de Marfan, y con los procesos que cursan con aumento de la concentración sérica de Hcy.

Los pacientes con síndrome de Marfan tienen un fenotipo similar (altos, aracnodactilia, etc.), padecen complicaciones similares como la luxación del cristalino (aunque en el síndrome de Marfan es dirección superior y en la homocistinuria inferior) y cardiovasculares (en el síndrome de Marfan aneurisma disecante e insuficiencia mitral, y en la homocistinuria tromboembolismo). Sin embargo, su concentración de Hcy es normal por lo que el diagnóstico diferencial es fácilmente realizable.

Desde el punto de vista bioquímico, existen otros errores metabólicos congénitos que cursan con aumento de Hcy, aunque generalmente de menor magnitud que en la homocistinuria clásica, pudiendo alcanzar concentraciones entre 50 y 200  $\mu\text{mol/L}$ . Éstos son la deficiencia de metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y los defectos del metabolismo de la cobalamina: defectos de remetilación de la homocisteína: CblE y CblG, defecto de síntesis de adenosilcobalamina CblA y CblB y deficiencia combinada de ambos CblC y CblD; las deficiencias de transcobalamina II y las alteraciones de los receptores ileales de vitamina B<sub>12</sub> (enfermedad de Imerslund-Grasbeck) cursan con aumento de la concentración de Hcy y metilmalonato. Ninguna de estas enfermedades tienen el fenotipo característico. La clínica de la deficiencia de MTHFR consiste en retraso

psicomotor, hipotonía, alteraciones electroencefalográficas y trombosis. Los defectos del metabolismo de la cobalamina se manifiestan por síntomas inespecíficos (astenia, anorexia, desmedro) con anemia megaloblástica, alteraciones neurológicas (retraso o regresión psicomotor, parestesias, ataxia) y psiquiátricas (demencia, cambios de personalidad, etc.) (24,25,26,27).

El diagnóstico diferencial de estos procesos se realiza mediante la determinación de aminoácidos en sangre y orina, y de ácidos orgánicos en orina (Tabla II y Fig. 2). Básicamente, en la homocistinuria hay gran aumento de la concentración de Hcy y de metionina, lo cual no ocurre en ninguna de las otras alteraciones metabólicas citadas.

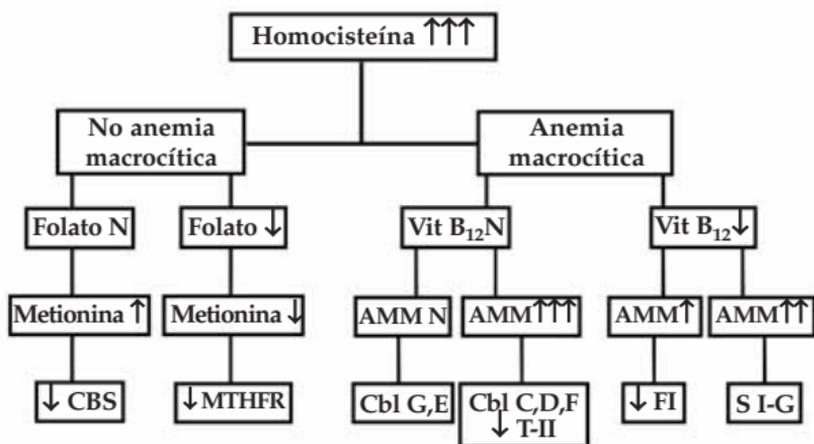


Fig. 2. Algoritmo de diagnóstico diferencial de las homocistinurias.

AMM: aciduria metilmalónica; ↓ FI: deficiencia de factor intrínseco; ↓ T-II: deficiencia de transcobalamina-II; S I-G: síndrome de Imerslund-Grasbeck.

Tener en cuenta asimismo que el aumento de la concentración sérica de Hcy puede no deberse a un defecto metabólico primario, sino adquirido en relación con el estilo de vida, ciertas condiciones clínicas y fármacos.

Tabla III. Estudios de confirmación de los defectos del metabolismo de la homocisteína y cobalamina

Defecto	Confirmación diagnóstica	Análisis mutacional	Diagnóstico prenatal	Detección portador
CBS	↓ CBS	Sí	VC (mut), Amn(mut)	mut
MTHFR	↓ MTHFR	Sí	VC (mut), Amn(mut)	mut
MS/MSR (cb1E, G)	↓ MS, MSR	Sí	VC (mut), Amn(mut)	mut
Cb1C,D	E. complementación	Sí	VC (mut), Amn(mut)	mut
FI	Análisis inmunológico	Sí	VC (mut), Amn(mut)	mut
S,I-G	T. Schilling	Sí	VC (mut), Amn(mut)	mut
T-II	Análisis inmunológico	Sí	VC (mut), Amn(mut)	mut

## VI. Tratamiento

El objetivo del tratamiento es reducir la concentración de Hcy con el fin de retrasar el curso clínico de la enfermedad y prevenir o disminuir la severidad de sus complicaciones. Para ello, se dispone de 3 estrategias terapéuticas.

a) *Aumentar la actividad enzimática residual.*- La piridoxina a dosis farmacológicas puede disminuir la concentración de Hcy, aunque es excepcional que la normalice. El grado de respuesta varía ampliamente en cada paciente, habiendo pacientes respondedores (si la Hcy total desciende por debajo de 50 mmol/L), parcialmente respondedores y no respondedores a la piridoxina. Actualmente se acepta que un paciente no puede clasificarse como no respondedor hasta que no ha recibido dosis de 500-1.000 mg/día durante varias semanas (28). La eficacia de la piridoxina en prevenir complicaciones tromboembólicas ha sido demostrada, por lo que se recomienda que todos los pacientes, respondedores o no, lleven este tratamiento. Las dosis recomendadas son en lactantes 150 mg/día, en escolares 200 a 500 mg/día y adolescentes y adultos 500 a 1.200 mg/día, repartidas en 2-3 dosis. Dosis superiores a 1.000 mg/día pueden asociarse a neuropatía sensorial, la cual responde en general de manera rápida a la suspensión del tratamiento (29, 30).

La respuesta a la piridoxina está influenciada por el status de folato, por lo que se recomienda su administración sistemática, a dosis de 5-10 mg/día.

b) *Tratamiento dietético.*- Los pacientes que no responden a la piridoxina o los detectados en el período neonatal deben iniciar tratamiento dietético con una fórmula láctea baja en metio-

nina y suplementada con cisteína, así como pobre en proteínas totales. Existen diferentes fórmulas de estas características en España; el aporte de metionina debe hacerse en función del descenso de la Hcy. En lactantes pequeños puede iniciarse con 30 mg/kg/día y modificar según la concentración de Hcy; las necesidades de metionina disminuyen con la edad (31,32). Estas dietas destinadas a prevenir la acumulación de Hcy, metionina y sus metabolitos precisan la suplementación con L-cistina ya que éste se convierte en aminoácido esencial al estar bloqueada su biosíntesis endógena. Se administra a dosis de 100-200 mg/kg/día.

La mayoría de pacientes diagnosticados tardíamente aceptan mal una dieta de las características citadas, por lo que deben intensificarse o instaurarse otras medidas terapéuticas.

- c) *Betaína*.- Esta sustancia actúa como cofactor en la remetilación de la homocisteína a metionina, ofreciendo una alternativa terapéutica adicional a las descritas. Su administración produce una disminución de la Hcy y un aumento de metionina sérica (33). La dosis recomendada de betaína anhidra (cystadane) es de 200-250 mg/kg/día en edad pediátrica y de 6-9 g/día en adultos, dividido en 2-3 dosis; si se utiliza citrato de betaína (Beaufour) la dosis recomendada es el doble que en la forma anhidra. Para evitar las elevadas concentraciones plasmáticas de metionina causadas por el tratamiento con betaína, conviene combinarlo con una dieta baja en proteínas naturales suplementada con la fórmula especial sin metionina.

Se han descrito recientemente dos casos de edema cerebral tras el tratamiento con betaína, aconsejándose disminuir la dosis de betaína

si la concentración plasmática de metionina alcanza los 1.000  $\mu\text{mol/L}$ (34).

Otras modalidades terapéuticas (aspirina, dipiridamol, etc.) no han demostrado claramente su eficacia.

Existen diferentes pautas terapéuticas que combinan los tratamientos citados a diferentes dosis de los medicamentos y de los aportes dietéticos, lo cual refleja la heterogeneidad de la respuesta de los pacientes homocistinúricos. Probablemente la diferente respuesta dependa de las diferentes mutaciones de la enfermedad. El objetivo del tratamiento sería la normalización de la concentración sérica de la Hcy lo cual raramente se consigue por lo que se acepta que un aceptable control es mantener la Hcy total inferior a 50  $\mu\text{mol/L}$  y la metionina entre 20 y 40  $\mu\text{mol/L}$ .

## VII. Seguimiento

Los controles clínicos y analíticos a realizar dependen de la edad del paciente, de la ya presencia de complicaciones al diagnóstico y de la respuesta bioquímica al tratamiento.

Una vez diagnosticado el paciente debe ser valorado analíticamente en 1-2 meses para ver su respuesta al tratamiento con piridoxina y a la dieta, y si ésta es mala añadir betaína y revalorar en 1-2 meses.

Los lactantes deben ser seguidos a intervalos de 2-3 meses para comprobar un correcto crecimiento. En niños mayores estos controles pueden espaciarse.

Es recomendable la valoración oftalmológica anual, y realizar valoración cardiológico y neurológico cada 1-2 años dependiendo de la edad y de si ha habido o no complicaciones. Igualmente es recomendable la realización periódica de densitometría.

### VIII. Pronóstico

El pronóstico en los pacientes no tratados es malo. Un 25% mueren de vasculopatía antes de los 30 años. El tratamiento precoz mejora el pronóstico, pero también depende de la heterogeneidad clínica pues el 50% de los pacientes que responden favorablemente a la vitamina B<sub>6</sub> presentan manifestaciones clínicas más leves.

Los pacientes no piridoxín sensibles con el tratamiento temprano adecuado (dietético y/o medicamentoso) presentan en general una evolución clínica buena o aceptable.

Los heterocigotos y otras personas con altas concentraciones plasmáticas de homocisteína muestran un mayor riesgo de enfermedad oclusiva vascular periférica y cerebral prematura (35).

## Homocistinuria por déficit de metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)

Aunque su incidencia es muy baja (sobre 70 casos descritos), constituye la segunda deficiencia enzimática en orden de frecuencia responsable de severa hiperhomocistinemia/uria y, a su vez, el error congénito más frecuente en el metabolismo del folato.

### I. Genética

La herencia es autosómica recesiva. En homocigotos la actividad enzimática medida en cultivo de fibroblastos varía de 0 a 20%. El gen que codifica el enzima se encuentra en el brazo corto del cromosoma 1 (1p36.3) y se sabe que es un dímero de subunidades idénticas de 77kDa. Se han identificado unas 24 mutaciones diferentes, algunas con muy baja actividad enzimática (Arg 157 Gln, Thr 227Met) y otras con alta actividad residual (36).

Se ha descrito una elevada prevalencia de la condición de homocigosis para una variante

termolábil de la enzima (en general asociada a la mutación C677T) que causa una hiperhomocisteinemia moderada sobre todo si los niveles de folato son bajos. Dicha mutación parece asociarse a aumento de la incidencia de defectos del tubo neural y enfermedad cardiovascular prematura (37).

## II. Manifestaciones clínicas

La gravedad de las manifestaciones clínicas varía considerablemente de unas personas a otras, en general la severidad clínica se correlaciona con el grado de deficiencia enzimática. Predomina la sintomatología neurológica. Pueden iniciarse los síntomas en el período neonatal, durante la niñez o incluso en la edad adulta. Más de la mitad presentan manifestaciones clínicas en el primer año de vida (25,27). En la etapa neonatal son característicos los signos de afectación neurológica aguda. Problemas de alimentación, hipo / hipertonia, letargia, episodios de apnea, convulsiones, pudiendo llegar al coma.

Si el inicio es más tardío hay un progresivo deterioro neurológico; tienen retraso mental desde moderado a severo, microcefalia, convulsiones, trastornos de la marcha, alteraciones psicóticas (esquizofrenia).

El riesgo de tromboembolia vascular es elevado. En la resonancia magnética cerebral se objetiva en la mayoría de los casos atrofia y desmielinización periventricular, de predominio en las astas frontales y occipitales.

## III. Fisiopatología

Como consecuencia de la deficiencia de metilentetrahidrofolato reductasa se altera la síntesis de metionina, adenosilmetionina y de ácidos nucleicos, lo cual parece ser responsable de la disfunción del sistema nervioso que presentan los pacientes con esta enfermedad.

La hiperhomocisteinemia es responsable de las alteraciones vasculares, de modo similar a la deficiencia de CBS.

#### IV. Diagnóstico

a) **Bioquímico:** el perfil de aminoácidos plasmáticos y urinarios revela hiperhomocisteinemia y homocistinuria y la concentración de metionina está reducida o en el límite inferior de la normalidad.

La concentración sérica de folato está reducida aunque no se objetiva en todos los pacientes. No presentan anemia megaloblástica.

b) **Enzimático:** el diagnóstico se confirma por la deficiencia enzimática en cultivo de fibroblastos, se puede analizar igualmente en linfocitos y en hígado.

c) **Diagnóstico prenatal:** se puede medir la actividad enzimática en vellosidades coriónicas y/o en cultivo de células amnióticas; también medir la homocisteína en líquido amniótico. No obstante, el estudio mutacional en vellosidades coriónicas puede ser muy útil si se conocen las mutaciones del caso índice.

V. **Tratamiento:** Estrategias de tratamiento incluyen:

*Betaína:* buen control bioquímico y mejoría clínica puede lograrse con altas dosis de Betaína, iniciando con 100 mg/Kg y aumentando cada 4-6 semanas según los niveles de homocisteína hasta un máximo de 20 g/día. Con el tratamiento con este fármaco se han obtenido los mejores resultados terapéuticos si se instauró precozmente en algunos casos (puede no ser efectiva) aunque no remite el daño neurológico establecido no obstante se han comunicado notable mejoría de los síntomas psiquiátricos (38).

Tratamiento con *piridoxina, ácido fólico* (más efectivo en pacientes adultos), *ácido folínico, carnitina*

y *vitamina B12* se han empleado con éxitos terapéuticos limitados.

## VI. Evolución

La respuesta al tratamiento se evalúa generalmente por la medición de los aminoácidos homocisteína y metionina, considerándose un buen control si:

Metionina: 15 a 25  $\mu\text{mol/l}$ .

Homocisteína total < 50  $\mu\text{mol/l}$ .

Sin embargo, algunas investigaciones han demostrado que los pacientes con déficit de MTHFR tienen bajos niveles de neurotransmisores (ácido homovalínico, ácido 5-hidroxiindolacético, biopterinas) en LCR, especialmente durante los episodios de deterioro neurológico agudo; además la metionina y S-adenosilmetionina están también muy disminuidas en LCR (25). Por ello, para valorar la efectividad del tratamiento, tal vez se debiera controlar también el nivel de estos metabolitos.

## VII. Pronóstico

Variable, desde muerte durante la infancia hasta supervivencia prolongada con retraso mental moderado.

## Déficit funcional de metionina sintasa y metionina sintasa reductasa (CBLE/G)

La deficiencia de metionina sintasa es una afección rara, descrita por primera vez en 1967. Se han descrito al menos 16 pacientes con defecto CblE y 20 con CblG en el momento actual.

### I. Genética

La herencia en ambos defectos es autosómica recesiva. El gen de la metionina sintasa ha sido recientemente clonado y está localizado en el cromosoma 1 (1q42.3-43), mientras que el gen que codifica a metionina sintetasa

reductasa se ha localizado en el cromosoma 5p15.2-15.3 (39).

Han sido identificadas algunas mutaciones responsables de ambas deficiencias. La mutación Pro1137Leu en el gen de MS se asocia con enfermedad grave (40). En el gen de metionina sintetasa reductasa se ha identificado también diversas mutaciones (38).

## II. Clínica

Generalmente inician muy temprano su sintomatología. Presentan un rápido y progresivo deterioro neurológico, inicialmente con rechazo de la alimentación, vómitos, retraso del crecimiento y desarrollo, hipotonía, letargia. En pocos días pueden entrar en coma, tienen hipo o hipertonía y son frecuentes las convulsiones. En el hemograma se objetiva pancitopenia o al menos anemia no regenerativa. Tienen alteraciones oculares con disminución de la visión, nistagmo, electroretinograma anormal.

En los diagnosticados tardíamente predomina igualmente la sintomatología neurológica con signos  $\pm$  severos de degeneración subaguda espinal. Se puede confundir con esclerosis múltiple.

Son frecuentes también las alteraciones psiquiátricas.

## III. Diagnóstico

**a) Bioquímico:** alteración de los aminoácidos con disminución de la metionina plasmática y aumento de la homocisteína en plasma y orina. No hay aciduria metilmalónica.

Muchos presentan pancitopenia; otros sólo anemia que puede estar asociada con macrocitos e hipersegmentación de los neutrófilos. En el examen de médula ósea se objetiva que es megaloblástica.

- b) Enzimático:** en cultivo de fibroblastos, la actividad de metionina sintasa es baja en CblE en ausencia de agentes reductores en el medio de incubación, mientras que en CblG la actividad de metionina sintasa está reducida con respecto a los controles en todas las condiciones de ensayo. En ambos hay disminución de la síntesis de metilcobalamina. Estudios indirectos de complementación genética son útiles para distinguir pacientes con CblE o CblG.
- c) Diagnóstico prenatal:** es posible en cultivo de células amnióticas y por estudio mutacional de las vellosidades coriónicas, si se conocen las mutaciones del caso índice.

#### IV. Tratamiento

Hidroxicobalamina IM diaria los primeros 5 días (1-2 mg/dosis). Posteriormente 1-2 mg/semanal. Cianocobalamina oral no es eficaz.

A pesar de la eficacia de la vitamina B<sub>12</sub> parenteral la mayoría siguen presentando hiperhomocistinemia e hipometioninemia. Se aconseja, sobre todo en los pacientes con CblG, un suplemento de ácido fólico y betaína.

#### V. Pronóstico

Supervivencia prolongada sin prácticamente retraso mental si se administra tempranamente el tratamiento.

## Referencias

1. Refsum H, Fiskerstrand T, Guttormsen AB, Ueland PM. Assessment of homocysteine status. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 286-94.
2. Campistol J. Errores congénitos del metabolismo intermedio con repercusión neurológica. Aminoacidopatías. Acidurias orgánicas. En Glaxo Wellcome, Neurología Pediátrica, Ed Ergón, Madrid, 2000; pp: 95-113.
3. Gutiérrez-Aguilar G, Abenia -Uson P, García-Cazorla A, Vilaseca MA, Campistol J. Encefalopatía con aciduria metil-

- malónica y homocistinuria secundaria a un suministro exógeno deficiente de vitamina B12. *Rev Neurol* 2005; 40(10): 605-8.
4. Refsum H, Fredriksen A, Meyer K, Ueland PM, Kase BF. Birth prevalence of homocistinuria. *J Pediatr* 2004; 144: 830-2.
  5. Kraus JP, Oliveriusova J, Sokolova J, Kraus E, Vlcek C, de Franchis R, Maclean KN, Bao L, Bukovsk, Patterson D, Paces V, Ansoerge W, Kozich V. The human cystathionine beta-synthase (CBS) gene: complete sequence, alternative splicing, and polymorphisms. *Genomics* 1998; 52: 312-24.
  6. Kraus JP, Janosik M, Kozich V, Mandell R, Shih V, Sperandeo MP, Sebastio G, de Franchis R, Andria G, Kluijtmans LA, Blom H, Boers GH, Gordon RB, Kamoun P, Tsai MY, Kruger WD, Koch HG, Ohura T, Gaustadnes M. Cystathionine beta-synthase mutations in homocystinuria. *Hum Mutat* 1999; 13: 362- 75.
  7. Harksen A, Ueland PM, Refsum H, Meyer K. Four common mutations of the cystathionine  $\beta$ -synthase gene detected by multiplex PCR and matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clinical Chemistry* 1999; 45 (8): 1157-61.
  8. Urreiziti, R, Balcells, S, Rodés, M, Vilarinho, L, Baldellou, A, Couce, M.L, Muñoz, C, Campistol, J., Pintó, X, Vilaseca, M.A, Grinberg, D. Spectrum of CBS mutations in 16 homocystinuric patients from the Iberian Peninsula: high prevalence of T191M and absence of I278T or G307S. *Hum Mut* 2003, 22:103.
  9. Urreiziti R, Asteggiano C, Bermúdez M, Córdoba A, Szlago M, Grosso C, De Kremer RD, Vilarinho L, D'Almeida V, Martínez-Pardo M, Peña-Quintana L, Dalmau J, Bernal J, Briceño I, Couce ML, Rodés M, Vilasec MA, Balcells S, Grinberg D. The p.T191M mutation of the CBS gene is highly prevalent among homocystinuric patients from Spain, Portugal and South America. *J Hum Genet* 2006; 51(4): 305-313.
  10. Bellamy MF, Mc Dowel FW. Putative mechanism for vascular damage by homocysteine. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 307-15.
  11. Boers GHJ. The case for mild hyperhomocysteinaemia as a risk factor. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 295-300.
  12. Wilcken DEL, Wilcken B. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 301-6.

13. Andria G, Sebastio G. Homocystinuria due to Cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency and related disorders. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G. *Inborn Metabolic Diseases*, Springer-Verlag, New York, 1996; pp: 177-82.
14. Mudd SH, Levy HL, Kraus J. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly L, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B editors. *The metabolic basis of inherited disease*. 8<sup>th</sup> edition. Mc Graw Hill, New York, 2001; pp: 2007-2056.
15. De Franchis R, Sperandeo MP, Sebastio G, Andria G. Clinical aspects of cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency: how wide is the spectrum? *Eur J Pediatr* 1998; 157 (suppl 2): S67-70.
16. Cardo E, Campistol J, Caritg J, Ruiz S, Vilaseca MA, Kirkham F, Blom HJ. Fatal haemorrhagic infarct in a infant with homocystinuria. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 132-5.
17. Vilaseca MA, Cuartero ML, Martínez de Salinas M, Lambruschini M, Pinto X, Urreizti R, et al. Two successful pregnancies in pyridoxine-nonresponsive homocystinuria. *J Inher Metab Dis* 2004; 27:775-7.
18. Blanco F, Deulofeu R, Vilaseca MA, Chacón P, Dulín E. Determinación de homocisteína en plasma: metodología, interpretación de resultados y papel en la evaluación del riesgo vascular. *Quim Clin* 2002;21,243-250.
19. Moat SJ, Bonham JR, Tanner MS, Allen JC, Powers HJ. Recommended approaches for the laboratory measurement of homocysteine in the diagnosis and monitoring of patients with hyperhomocysteinaemia. *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 372-9.
20. Vilaseca MA, Campistol J, Vernet A, Poo P, Monsó G, Bauzá R. Control de tratamiento de la homocistinuria mediante la valoración de homocisteína total en plasma. *An Esp Pediatr* 1994; 40(6): 411-6.
21. Rabier D, Chadefauxvekemans B, Oury JF, Aupetit J, Bardet J, Gasquet M, Merhand E, Parvy P, Kamoun P. Gestational age-related reference values for amniotic fluid aminoacids: a useful tool for prenatal diagnosis of aminoacidopathies. *Prenat Diagn* 1996; 16: 623-8
22. Fowler B, Jakobs C. Post-and prenatal diagnostic methods for the homocystinurias. *Eur J Pediatr* 1998; 157 (suppl 2): S88-93.
23. Naughten ER, Yap S, Mayne PD. Newborn screening for homocystinuria; Irish and world experience. *Eur J Pediatr* 1998; 157(suppl 2): S84-7.

24. Rosenblatt DS, Aspler AL, Shevell MI, Pletcher BA, Fenton WA, Seashore MR. Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (CblC). *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 528-38.
25. Ogier de Baulny H, Gérard M, Saudubray JM, Zittoun J. Remethylation defects: guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Eur J Pediatr* 1998; 157 (suppl 2): S77-83.
26. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001; 138: 10-7.
27. Couce Pico ML, Fraga Bermúdez JM. Homocistinuria. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Madrid: Ergón, 2001; p. 229-37.
28. Walter JH, Wraith JE, White FJ, Bridge C, Till J. Strategies for the treatment of cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency: the experience of the Willink Biochemical Genetics Unit over the past 30 years. *Eur J Pediatr* 1998; 157 (suppl 2): S71-6.
29. Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 738-47.
30. Kluijtmans LAJ, Boers GHL, Kraus JP, Van den Heuvel LP, Cruysberg JR, Trijbels FJ, Blom HJ. The molecular basis of cystathionine beta-synthase deficiency in Dutch patients with homocystinuria: effect of CBS genotype on biochemical and clinical phenotype and on response to treatment. *Am J Hum Genet* 1999; 65 (1): 59-67.
31. Elsas LJ, Acosta PB. Nutrition support of inherited metabolic disease. In: Shils ME, Olson JA, Shike M. *Modern Nutrition in Health and Disease* 8<sup>th</sup> ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1994; pp: 1147-206.
32. Korson MS, Gray SS, Rohr FJ. Nutritional support for inherited metabolic disorders. In: Baker SB, Baker RD, Davis A. *Pediatric Enteral Nutrition*, Chapman & Hall Inc, New York, 1994; pp: 363-86.
33. Montero C, Dalmau J, Cabello ML, García AM, Rodés M, Vilaseca A. Homocistinuria: eficacia del tratamiento con piridoxina, ácido fólico y betaína. *An Esp Pediatr* 1993; 39: 37-41.
34. Devun AM, Hajipour L, Gholkar A, Fernández H, Armes V, Morris AAM. Cerebral edema associated with betaine treatment in classical homocystinuria. *J Pediatr* 2004; 144: 545-8.

35. De Valk HW, Van Eeden MKG, Banga JD. Evaluation of the presence of premature atherosclerosis in adults with heterozygosity for cystathionine- $\beta$ -synthase deficiency. *Stroke* 1996; 27: 1134-6.
36. Sibani S, Christensen B, O'Ferrall E, Saadi I, Hiu-Tim F, Rosenblatt DS, et al. Characterization of six novel mutations in the metylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with homocistinuria. *Hum Mutat* 2000; 15: 280-7.
37. Eskes TKAB. Neural tube defects, vitamins and homocysteine. *Eur J Pediatr* 1998; 157 (suppl 2): S139-41.
38. Bönig H, Däublin G, Schwahn B, Wendel U. Psychotic symptoms in severe MTHFR deficiency and their successful treatment with betaine. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 200-1.
39. Leclerc D, Odievre M, Wu Q, Wilson A, Huizenga JJ, Rozen R, et al. Molecular cloning, expression and physical mapping of the human methionine synthase reductase gene. *Gene* 1999; 240: 75-8.
40. Leclerc D, Campeau E, Goyette P, Adjalla CE, Christensen B, Ross M, et al. Human Methionine Synthase: cDNA cloning and identification of mutations in patients of the CblG complementation group of folate/cobalamin disorders. *Hum Mol Genet* 1996; 5(12): 1867-74.