

## Casos clínicos

175

**A. Alejos Monzón<sup>a</sup>**

**ML. Cuartero Iturrealde<sup>a</sup>**

**M.J. Iñarra Velasco<sup>a</sup>**

**G. Manzanera Bueno<sup>a</sup>**

**MA. Martínez de Salinas Santamaría<sup>a</sup>**

**MA. Vilaseca<sup>b</sup>**

Servicios de Obstetricia y Ginecología y <sup>a</sup>Endocrinología.

Complejo hospitalario San Millán San Pedro. Logroño.

<sup>b</sup>Servicio de Bioquímica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

### Homocistinuria resistente a la piridoxina y gestación

*Pyridoxine-resistant  
homocystinuria and gestation*

#### Correspondencia:

Dr. A. Alejos Monzón.

Servicio de Obstetricia y Ginecología.

Complejo hospitalario San Millán San Pedro.

Autonomía de La Rioja. 26004 Logroño.

Fecha de recepción: 15/5/00

Aceptado para su publicación: 13/12/00

*A. Alejos Monzón, ML. Cuartero Iturrealde, M.J. Iñarra Velasco, G. Manzanera Bueno, M.A. Martínez de Salinas Santamaría, MA. Vilaseca. Homocistinuria resistente a la piridoxina y gestación. Prog Obstet Ginecol 2001;44:175-179.*

## INTRODUCCIÓN

La homocistinuria es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos sulfurados. Su causa más frecuente es la menor actividad enzimática de cistationina-β-sintetasa (CBS), encargada del catabolismo de la homocisteína por la vía de la transulfuración, y tiene como cofactor al piridoxal fosfato. Se manifiesta con un incremento de la concentración de homocisteína y metionina, así como una deficiencia de cisteína en sangre y tejidos.

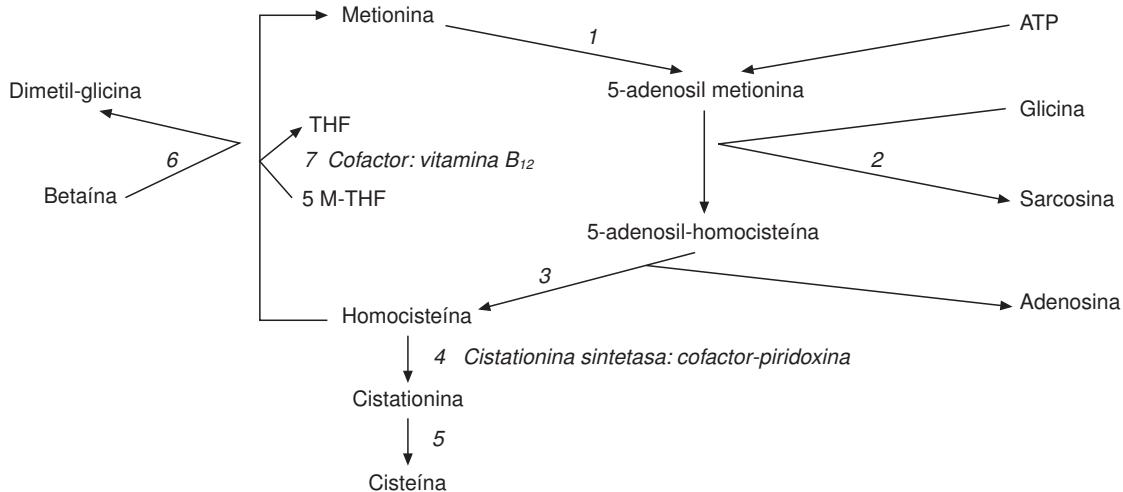
Es una enfermedad autosómica recesiva y tiene una prevalencia de 1/300.000 habitantes. El gen que codifica a la enzima CBS se localiza en el cromosoma 21 (21q21-22.3), y se han descrito distintas mutaciones puntuales causantes de la deficiencia total o parcial de la enzima que explicarían el amplio espectro clínico de la enfermedad y la diferente respuesta al tratamiento con piridoxina.

La presentación clínica es multisistémica, de aparición progresiva y más o menos temprana. Los sistemas implicados con más frecuencia son el vascular, produciendo alteraciones como tromboembolismo y

occlusión vascular arterial y venosa; el ocular, con dislocación del cristalino y miopía; el esquelético, cursando con osteoporosis, escoliosis y otras deformaciones óseas, y el sistema nervioso central, con retraso mental, problemas psiquiátricos y alteración del electroencefalograma. Las alteraciones vasculares provocan las complicaciones más importantes, alterando el curso de la enfermedad, y representan la causa más frecuente de muerte en estos pacientes. Se asocia a abortos de repetición y otros problemas obstétricos como embarazos ectópicos, fetos nacidos muertos, crecimiento intrauterino retardado (CIR), preeclampsia, *abruptio placentae* y alteraciones del tubo neural.

La patogenia no se conoce exactamente, pero existe evidencia de una acción protrombótica directa de la homocisteína sobre el endotelio y músculo liso vascular. Por otra parte, la homocisteína incrementa la producción de colágeno y puede promover indirectamente la agregación plaquetaria al inhibir la producción endotelial de óxido nítrico.

El tratamiento se basa en disminuir la concentración de homocisteína en sangre y tejidos por diversos mecanismos (fig. 1):



**Figura 1.** Ciclo de la metionina-homocisteína: vía de la remetilación y la transulfuración. 1) Metionina adenosil transferasa. 2) Adenosil metionina metiltransferasa. 3) Adenosil homocisteína hidrolasa. 4) Cistationina sintetasa (CBS): cofactor-piridoxina. 5) Cistationinasa. 6) Betaína homocisteína metiltransferasa. 7) Metil tetrahidrofólico-homocisteína metiltransferasa o metionina sintetasa. THF: tetrahidrofolato; 5-M-THF: 5-metil-tetrahidrofolato.

1. Aumentando la actividad residual de CBS mediante la administración de piridoxina que actúa como cofactor (fig. 1). En los homocistinúricos resistentes a la piridoxina parece que a largo plazo disminuye los fenómenos tromboembólicos.

2. Reduciendo la ingestión del aminoácido precursor (metionina) y suplementando simultáneamente la dieta con cisteína, necesaria para la síntesis de taurina, aminoácido esencial en la composición cerebral.

3. Añadiendo folato y vitamina B<sub>12</sub> para favorecer la remetilación de homocisteína a metionina, optimizando así la respuesta a la piridoxina (fig. 1).

4. Administrando betaína para eliminar la homocisteína por una vía alternativa (fig. 1). En el hígado, una porción importante de homocisteína es remetilada por la betaína-homocisteína metiltransferasa (BHMT), que usa la betaína como donante de grupos metilo<sup>1</sup>.

Se presenta un caso de una gestante homocistinúrica analizando la evolución del embarazo y parto, haciendo referencia pormenorizada de la evolución del metabolismo de la homocisteína y su tratamiento. Cabe señalar por otra parte, que el caso presentado es peculiar ya que es resistente a la piridoxina, tratamiento habitual en estos casos, por

lo que la única solución posible sería disminuir la metionina de la dieta y administración de betaína.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 34 años, diagnosticada de homocistinuria resistente a la piridoxina y controlada desde la edad de un año. Lleva tratamiento previo a la gestación con citrato de betaína, 18 g/24 h; piridoxina, 600 mg/24 h; ácido fólico, 10 mg/24 h; y cisteína 500 µg/24 h. Como antecedentes familiares presentaba un hermano fallecido a los 4 meses, probablemente homocistinúrico y otro hermano vivo, homocistinúrico, con retraso mental, pérdida total de visión en un ojo y enucleación del otro. Como antecedentes personales tenía miopía grave y subluxación de cristalino, hernia discal L4-L5 e insuficiencia venosa. Sus antecedentes ginecológicos eran: menarquía a los 12 años, tipo menstrual, 5/irregular. Los antecedentes obstétricos eran: primigesta, nulípara. En la exploración se halló hábito marfanoide, piel fina y cabello frágil y fino. La altura era de 174 cm y el peso de 65 kg. La gestante acudió al control de embarazo a la sexta semana de amenorrea, con incremento ponderal y controles de presión arterial normales. Controles analíticos: en semana de gesta-

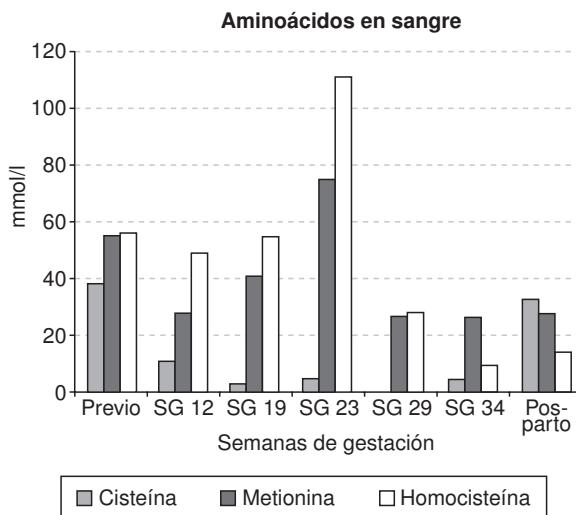


Figura 2. Niveles de aminoácidos en sangre.

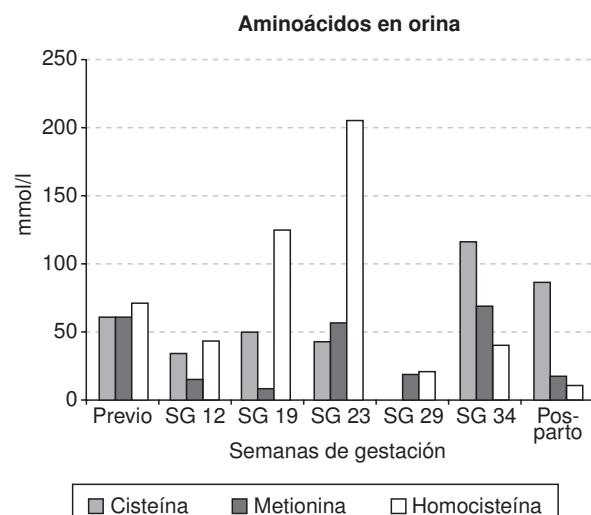


Figura 3. Niveles de aminoácidos medida en orina.

ción 15, la alfafetoproteína (AFP) en sangre materna era de 0,87 mmol. La gonadotropina coriónica humana  $\beta$  ( $\beta$ hCG) en sangre materna era de 0,87 mmol. La antitrombina III, la proteína C y la proteína S estaban dentro de los límites normales.

Se realizó una valoración de las concentraciones de cisteína, metionina y homocisteína previos a la gestación, para hacer un seguimiento en determinadas semanas del embarazo. Los valores previos a la gestación de los distintos aminoácidos se señalan en la tabla 1. Se realizó un estudio de aminoácidos previo al cambio dietético y otro al cabo de un mes de cada cambio para control de resultados. Desde la semana 12 de gestación se instaura un tratamiento con ácido acetil salicílico (AAS), 100 mg/24 h, como profilaxis de accidentes tromboembólicos. En la semana 23 se observa un marcado incremento de los valores de metionina y homocisteína. En las figuras 2 y 3 se pueden ver las variaciones que sufren las concentraciones de los distintos aminoácidos medidas en sangre y orina. En el estudio dietético remitido al laboratorio se evidencia que la dieta suministrada aporta 1,4 g/kg de proteínas, 29 cal/kg y 24 mg/kg de metionina, cuando estos valores deberían estar en 1 g/kg/día de proteínas, 38 cal/kg/día, y 13 mg/kg/día de metionina. Así pues, la dieta que sigue supone un aporte excesivo de proteínas y metionina y, sin embargo, el aporte calórico es escaso. Se procede a una restricción de proteínas animales y en su lugar

se inicia la toma de XMET MAXAMAID, 75 g/día, en tres tomas (se trata de un sustituto proteico exento de metionina, destinado al tratamiento nutricional de pacientes con hipermetioninemia u homocistinuria que no responden al tratamiento con vitamina B<sub>6</sub>), y a un incremento de la ingesta calórica con grasas vegetales. El resultado fue un importante descenso de los valores séricos de estos aminoácidos en la semana 29. Al llegar a la semana 34 se suspende el tratamiento con AAS y se sustituye por heparina sódica (20 mg s.c./día) de forma continua hasta finalizar el puerperio. En la semana 36 la paciente acude a urgencias por rotura prematura de membranas, ocurriendo parto eutóxico de feto mujer, que pesa 2.840 g con Apgar 9/10, control por pediatría normal, puerperio sin complicaciones y lactancia materna. Se mantiene anticoagulación con heparina de bajo peso molecular hasta la revisión a los 40 días.

## DISCUSIÓN

Las gestaciones en pacientes homocistinúricas, homocigotas para la deficiencia de CBS del tipo resistente a la piridoxina (como es nuestro caso), son muy raras, debido a la baja prevalencia de la enfermedad y al bajo porcentaje de mujeres que han llegado a la edad genésica en condiciones adecuadas para la procreación (retrasos mentales, accidentes

Tabla 1. Controles analíticos de los aminoácidos

	<i>Control</i>	<i>Previo<sup>a</sup></i>	<i>SG 12<sup>b</sup></i>	<i>SG 19</i>	<i>SG 23<sup>c</sup></i>	<i>SG 29</i>	<i>SG 34<sup>d</sup></i>	<i>Posparto</i>
Cistina								
Sangre <sup>e</sup>		38	11	3	5		5	33
Orina <sup>f</sup>		61	35	51	44		117	87
Metionina								
Sangre	11-43	55	28	41	75	27	27	28
Orina	20-60	61	16	9	58	20	70	18
Homocisteína								
Sangre	< 15	56	48,6	55	111,5	29,2	10,2	14
Orina	< 20	72	43,9	125,8	206,6	22	40,9	11

<sup>a</sup>Tratamiento previo. <sup>b</sup>Tratamiento previo y AAS 100 mg/día. Se ajusta dieta. <sup>c</sup>Restricción de proteínas animales. XMET MAXAMAID

25 mg/8 h. Piridoxina 300 µg, s.c./día. AAS 200 mg/día. <sup>d</sup>Mismo tratamiento. Supresión de AAS. Decypar 20 mg s.c./día. <sup>e</sup>µmol/l.

<sup>f</sup>µmol/g creatinina. SG: semana de gestación.

cerebrovasculares [ACV], arteriosclerosis precoz, etc.)<sup>2</sup>. La incidencia de pérdidas fetales, abortos espontáneos, embarazos ectópicos y fetos nacidos muertos es elevada (15-22%) incluso en mujeres con CBS que responden bien al tratamiento con piridoxina, y se incrementa aún más en las pacientes no tratadas (47%), lo que sugiere la importancia del tratamiento para evitar una elevada pérdida fetal. La hipermocisteinemia, incluso la forma moderada, causada por otras alteraciones genéticas o adquiridas (deficiencia vitamínica) se asocia a un riesgo de aborto recurrente<sup>3,4</sup>, y defectos del tubo neural<sup>5,6</sup>. Estos últimos más directamente relacionados con una deficiencia de folato (vitamina íntimamente relacionada con el metabolismo de la homocisteína, siendo en estos pacientes más altos los requerimientos de ácido fólico como consecuencia de un gasto incrementado por la vía de la remetilación)<sup>7</sup> en el período periconceptual. La concentración de folato sérico se correlaciona negativamente con la concentración de homocisteína. La incidencia de estas dos complicaciones es siete veces mayor que en la

población general. Concentraciones elevadas de homocisteína en plasma durante el embarazo están asociadas a un incremento en la incidencia de CIR, preeclampsia y *abruptio placenta*<sup>8-11</sup>. Esto sugiere que la administración de folato sería beneficiosa en estos embarazos no sólo para prevenir los defectos del tubo neural, sino también para reducir el riesgo de preeclampsia. El efecto directamente teratógeno de la homocisteína sobre el feto no se ha demostrado, a diferencia de lo que ocurre con la fenilalanina en la fenilcetonuria materna. En el caso presentado no se objetivó ninguna de las complicaciones obstétricas frecuentes durante la gestación en este tipo de pacientes. El alto riesgo tromboembólico puede ser prevenido con un seguimiento obstétrico y monitorización nutricional y analítica. Una restricción de metionina en la dieta añadida al tratamiento específico normaliza el perfil de aminoácidos a través del embarazo y período de lactancia<sup>12</sup>. La suplementación en la dieta con ácido fólico, vitamina B<sub>6</sub> y vitamina B<sub>12</sub>, optimiza el metabolismo de la homocisteína<sup>13</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Medicine* 1998; 49: 31-62.
2. Mudd SH, Levy HL, Skovy F. Disorders of transsulfuration. En: Criver CR, Beaudet AJ, Sly WS, Valle DL, editores. *The metabolic and molecular bases of inherited disease* (7.<sup>a</sup> ed.). Nueva York: Mc Graw-Hill, 1995; 1: 3111-3128.
3. Quere I, Bellet H, Hoffet M, Janbon C, Mares P, Gris JC. A woman with five consecutive fetal deaths. Case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 1998; 69: 152-154.
4. Steegers-Theunissen RPM, Boers GHJ, Trijbels FJM, Eskes TKAB. Hyperhomocysteinemia and recurrent abortion or abruptio placentae. *Lancet* 1992; 239: 1122-1123.
5. Wouters MGAJ, Boers GHJ, Blom HJ, Trijbels FJM, Thomas CMG, Borm CF et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 1993; 60: 820-824.
6. Steegers-Theunissen RPM, Boers GHJ, Trijbels FJM, Eskes TKAB. Maternal hyperhomocysteinemia: a risk factor for neural tube defects. *Metabolism* 1994; 43: 1475-1480.
7. Walter JH, Wraith JE, White FJ, Bridge C, Till J. Strategies for the treatment of cystathione- $\beta$ -synthase deficiency: the experience of the Willink Biochemical Genetics Unit over the past 30 years. *Eur J Pediatr* 1998; 157 (Supl 2): S71-S76.
8. Powers RW, Evans RW, Majors AK, Ojimba JI, Ness RB, Crombleholme WR et al. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1605-1611.
9. Gerard Burke MRCOG. Intrauterine growth retardation, perinatal death, and maternal homocysteine levels. *N Engl J Med* 1992; 326: 69-70.
10. Leeda M, Riyazi N, De Vries JIP, Jakobs C, Van Geijn NP, Dekker GA. Effects of folic acid and vitamin B6 supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 135-139.
11. Goddijn-Wessel TAW, Wouters MGAJ, Van der Molen EF, Spuibroek MDEH, Steegers-Theunissen RPM, Blom HJ et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for placenta abruption or infarction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66: 23-29.
12. Heijer MD, Dossier T, Blom HJ, Bos GMJ, Briet E, Reitsman PH et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759-762.
13. Jacobsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clinical Chemistry* 1998; 44: 1833-1843.