

CASO CLÍNICO

Homocistinuria debida a deficiencia de cistationina beta-sintetasa. A propósito de un caso



Patricia Juan García*, Alberto Torío Ruiz, María Ángeles Juncos Tobarra y Laura Navarro Casado

Servicio de Análisis Clínicos, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

Recibido el 1 de febrero de 2017; aceptado el 20 de junio de 2017

Disponible en Internet el 26 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Homocistinuria;
Cistationina
beta-sintetasa;
T353 M

Resumen La homocistinuria es un error innato del metabolismo de la metionina con una alta tasa de morbilidad-mortalidad. Mutaciones en la cistationina beta-sintetasa son la causa más frecuente de homocistinuria, conocida esta como homocistinuria clásica. Hay descritas más de 150 mutaciones diferentes, de las cuales la más prevalente en España es la T191 M. La detección mediante cribado neonatal puede prevenir las complicaciones más graves de la enfermedad y posibilitar un desarrollo cognitivo normal. Presentamos un caso de homocistinuria clásica debida a la mutación T353 M, con fenotipo no respondedor a piridoxina.

© 2017 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Homocystinuria;
Cystathionine
beta-synthase;
T353 M

A case of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency

Abstract Homocystinuria is an inherited disorder of methionine metabolism, and has a high morbidity-mortality rate. Mutations in the cystathionine beta-synthase gene are the most common cause of homocystinuria, known as classic homocystinuria. More than 150 mutations have been described, with T191 M being the most prevalent in Spain. Neonatal identification by newborn screening may prevent severe complications, and allow normal intellectual development. A case is presented of pyridoxine non-responsive homocystinuria due to T353 mutation.

© 2017 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pjuan@sescam.jccm.es (P. Juan García).

La homocistinuria se debe a un error congénito del metabolismo que provoca un acúmulo de homocisteína en plasma,

Tabla 1 Causas de la hiperhomocisteinemia

Causas de la hiperhomocisteinemia

Defectos congénitos

Deficiencias enzimáticas

- Cistationina beta-sintetasa
- Metilen-tetrahidrofolato reductasa
- Metionina sintetasa
- Síntesis de coenzimas cobalamina (Cbl C, Cbl D)

Deficiencias de transporte

- Deficiencia de transcobalamina II
- Transportador de cobalamina liposomal (Cbl F)

Defectos adquiridos

Deficiencias nutricionales

- Deficiencia de cobalaminas
- Deficiencia de ácido fólico
- Deficiencia de piridoxina

Metabólicas

- Insuficiencia renal crónica
- Hipotiroidismo

Inducidas por fármacos

- Metotrexato, fenitoína y otros antagonistas de folatos
- Óxido nítrico y otros antagonistas de cobalaminas
- Isoniacida y otros antagonistas de piridoxina
- Antagonistas estrogénicos

Fuente: Tomada de Aguirre Errastia y Egurbide Arberas².

orina y tejidos¹. La hiperhomocisteinemia se puede producir por un error congénito del metabolismo o por trastornos adquiridos (tabla 1)^{2,3}. La metionina, procedente de la dieta o del catabolismo de las proteínas endógenas, es transformada a homocisteína. La homocisteína puede metabolizarse por 2 vías diferentes: transulfuración y remetilación (fig. 1).

Mediante la transulfuración, la homocisteína se transforma a cisteína por medio de 2 reacciones dependientes de la vitamina B₆. La primera de ellas es catalizada por la cistationina beta-sintetasa y, en ella, la homocisteína se condensa con una molécula de serina para formar cistationina. En la segunda reacción, la cistationina es transformada a cisteína por acción de la cistationina-gamma-liasa. La

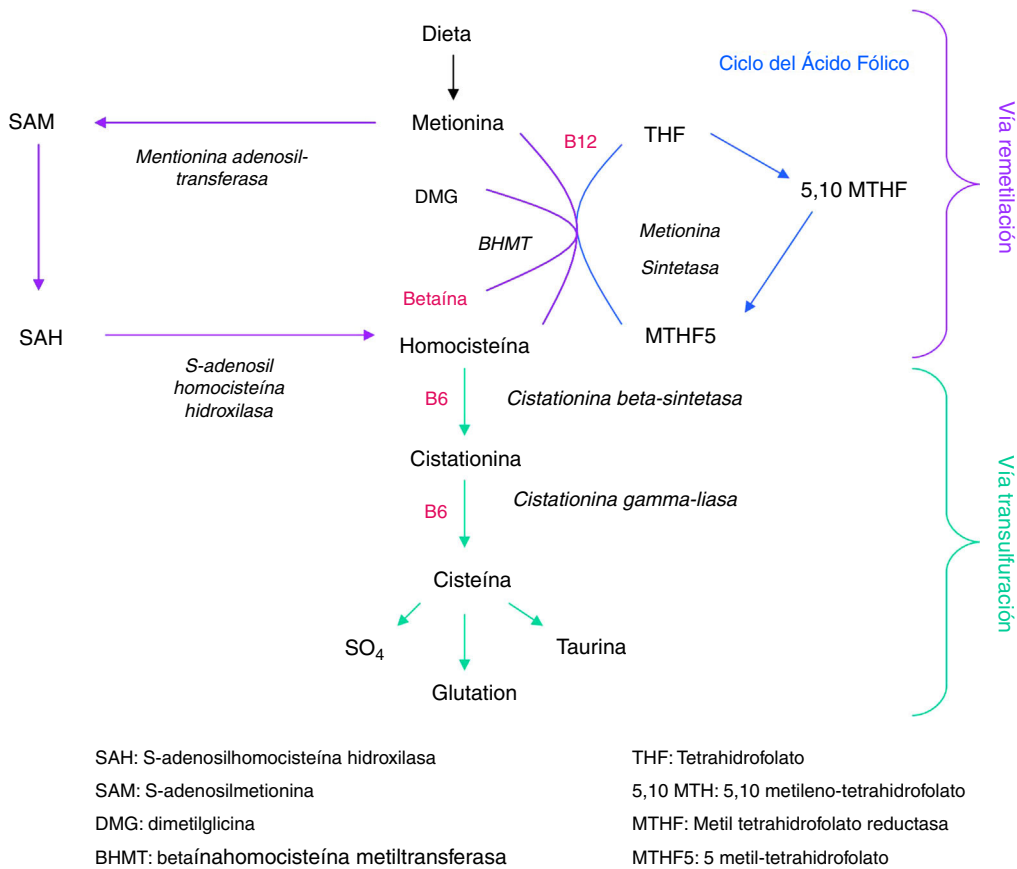


Figura 1 Metabolismo de la homocisteína.

cisteína es finalmente catabolizada, y se elimina por la orina en forma de sulfato⁴.

En la ruta de la remetilación, la homocisteína se metila para formar metionina mediante 2 rutas metabólicas independientes, en las que participan respectivamente las enzimas 5-metiltetrahidrofolato-reductasa y la betaina-homocisteína-metiltransferasa⁵. La primera de estas enzimas requiere 5-metiltetrahidrofolato y metilcobalamina como fuentes de grupos metilo. La segunda emplea betaina como fuente de grupos metilo. Por tanto, las vitaminas del grupo B (piridoxina, ácido fólico y metilcobalamina) son necesarias en el metabolismo de la metionina y la homocisteína, y tienen un importante papel terapéutico en los pacientes afectados de homocistinuria.

La deficiencia de cistationina beta-sintetasa es la más frecuente, por lo que se denomina homocistinuria clásica. Posee un patrón de herencia autosómica recesivo⁵.

Se han descrito gran número de mutaciones asociadas con la enfermedad. Las de mayor prevalencia son: I278 T, que responde a piridoxina (vitamina B₆), y G307S, que no responde a B₆^{1,6}. No obstante, en España, la mutación T191 M, sin respuesta a piridoxina, es la más prevalente⁷⁻⁹.

El acúmulo de homocisteína en los tejidos es tóxico, afecta particularmente a los sistemas óseo, ocular, nervioso y vascular, y el principal motivo de morbimortalidad son los fenómenos tromboembólicos^{4,10-12}.

El tratamiento consiste en aumentar la actividad enzimática residual, con dieta baja en metionina y en proteínas totales, y administrar betaina en pacientes no respondedores a la piridoxina. Su objetivo es mantener los niveles de homocisteína dentro del rango de normalidad o lo más cercano posible. Se considera un control metabólico aceptable niveles <50 µmol/L⁴.

La respuesta a piridoxina está influida por los valores de folato, por lo que se debe aportar ácido fólico y se ha de monitorizar la vitamina B₁₂, y suplementarla en caso de déficit. Para los no respondedores se incluye la betaina, que favorece la remetilación de homocisteína, con lo que disminuyen los niveles de esta¹⁰. La betaina puede incrementar las concentraciones de metionina y debe monitorizarse, ya que se han descrito 3 casos de edema cerebral asociado si los valores en plasma exceden 1.000 µmol/L¹³.

Un desarrollo cognitivo normal y la prevención de complicaciones físicas es posible en pacientes detectados mediante

Tabla 2 Resultados analíticos

Analítica al ingreso		
	Resultado	Valores de referencia
Bioquímica		
<i>Creatinina</i>	0,47 mg/dL	0,5-0,9
<i>Resto de los parámetros bioquímicos dentro del rango de normalidad</i>		
Hemograma		
<i>Leucocitos</i>	18.080/µL (79,9% N)	4-10
<i>Resto de parámetros dentro del rango de normalidad</i>		
Coagulación		
<i>Actividad de protrombina</i>	44%	70-120
<i>INR</i>	1,85	0,88-130
<i>APTT</i>	31,7 s	23-36
<i>Dímero D</i>	44.951 µg/L	45-500
Resultados analíticos relevantes durante el ingreso		
	Resultado	Valores de referencia
<i>Homocisteína</i>	186 µmol/L	5-15
<i>Valores de ácido fólico y vitamina B₁₂ dentro de los rangos de normalidad</i>		
<i>Anticuerpos anticardiolipinas</i>		Negativo
<i>Anticuerpo lúpico</i>		Negativo
<i>Estudio de la mutación G20210 del gen de la protrombina</i>		Genotipo normal
<i>Estudio de la mutación C677 T del gen de la MTHFR</i>		Genotipo normal
<i>Estudio de la mutación G1691A del gen del factor v</i>		Heterocigota
<i>APCR</i>		Positivo
<i>Aminoácidos libres en suero</i>		
<i>Metionina</i>	653 µmol/L	Niños: hasta 39 Adultos: 11-43
<i>Resto de los aminoácidos dentro de los valores de referencia</i>		
<i>Homocisteína en orina</i>	12 µmol/g	Hasta 2

cribado neonatal, tratados de manera precoz y con un estricto cumplimiento¹¹.

Presentación del caso

Mujer de 14 años que fue derivada a urgencias por edema y dolor de miembros inferiores. El juicio clínico fue trombosis venosa profunda con afectación de todo el eje íleo femoropoplíteo izquierdo y trombosis superficial de la vena safena interna, junto con un síndrome de Cockett. Se ingresó para la realización de fibrinólisis. Los resultados analíticos de la paciente se muestran en la [tabla 2](#).

Se realizó estudio de trombofilia y se encontró déficit del factor VII (ya diagnosticado previamente), que era portadora de factor V de Leiden y de hiperhomocisteinemia severa: 186 $\mu\text{mol/L}$ (valores de referencia: 5-15 $\mu\text{mol/L}$).

Se instauró tratamiento con vitaminas B₁-B₆-B₁₂ y ácido fólico, que no se tradujo en un descenso de la homocisteína, por lo que, ante la sospecha de déficit de cistationina beta-sintetasa, se determinaron los aminoácidos en sangre y apareció hipermetioninemia, con valores de 653 $\mu\text{mol/L}$ (valores de referencia normales en niños hasta 39 $\mu\text{mol/L}$). Se realizó estudio genético de las mutaciones más frecuentes en el gen CBS: I278T, G307S y T191M, con un resultado negativo para estas. Se solicitó entonces la secuenciación completa del gen y se identificó la presencia en homocigosis de la mutación patogénica c1058C > T en el gen CBS, una mutación *missense* que conduce a la sustitución de un aminoácido treonina por metionina en la posición 353 (T353M). Este resultado fue compatible con un fenotipo de homocistinuria clásica. Se realizó estudio familiar en el que apareció esta misma mutación en heterocigosis en ambos progenitores (que negaron consanguinidad) y en la hermana de la paciente.

Se instauró tratamiento dietético pobre en metionina y proteínas totales, suplementos vitamínicos, cistina y betaina, Xarelto y media de compresión. Evolucionó clínicamente sin signos de trombosis y mantuvo los valores de homocisteína por debajo de 80 $\mu\text{mol/L}$.

Discusión

Se conoce con el nombre de homocistinuria clásica a la debida a errores congénitos del metabolismo de la homocisteína. Presentamos un caso clínico de homocistinuria clásica, diagnosticada a partir de un episodio de trombosis venosa profunda. Tras varios estudios se encontró en homocigosis la mutación T353M en el gen CBS, asociada a homocistinuria clásica, con fenotipo no respondedor a B₆.

En 1999 se describieron 92 mutaciones diferentes asociadas con la enfermedad en 310 alelos examinados¹⁴. El gen, localizado en el cromosoma 21q22.3, contiene 23 exones y una cuarta parte de las mutaciones se encuentran en el exón 3. Las 2 más frecuentes, I278T y G307S, se encuentran en el exón 8 y T353M en el exón 10¹⁴.

En 2003, Kruger et al. estudiaron la relación entre los fenotipos bioquímicos y la clínica de 12 pacientes deficientes en cistationina beta-sintetasa, de 11 familias en Georgia (Estados Unidos). I278T y T353M representaron el 45% de las mutaciones encontradas. T353M, encontrada previamente

en 4 pacientes afroamericanos, fue asociada con fenotipo no respondedor a B₆. La actividad de T353M es <1,7% del *wild type*. Lo relacionaron con una forma severa de la enfermedad y proponen realizar un cribado directo de las mutaciones I278T y T353M en los pacientes homocistinúricos, por ser las más prevalentes, ya que un diagnóstico precoz mejoraría el pronóstico de la enfermedad¹⁵.

En España, la mutación T191M representó el 50% de los alelos mutantes. Urreizti et al. describen la prevalencia de T191M en pacientes diagnosticados de homocistinuria clásica, basándose en las manifestaciones clínicas sugestivas de la presencia en homocigosis de mutaciones en el gen CBS⁸. Los pacientes que presentaron la mutación T353M lo hicieron en heterocigosis compuesta T353M/T191M^{7,8}, a diferencia de nuestro caso, en el que la paciente presentó la mutación T353M en homocigosis.

En julio de 2013, se aprobaron en el Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud las enfermedades que forman parte del programa poblacional de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas, incluido en la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud (Orden SSI/2065/2014, BOE 269, 6/11/2014). Estas enfermedades son hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de acil coenzima A deshidrogenasa de cadena media, deficiencia de 3-hidroxil acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, acidemia glutárica de tipo I y anemia falciforme. Además, incluyen el cribado neonatal de enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, la acidemia isovalérica y la homocistinuria dentro de un programa piloto.

El cribado neonatal de la homocistinuria, por tanto, permitiría la intervención precoz y un manejo adecuado de situaciones agudas, lo que mejoraría claramente el pronóstico de la enfermedad. Permitiría, a su vez, una pronta detección antes de su inicio, lo que evitaría la aparición de secuelas irreversibles y ofrecería la oportunidad de recibir consejo genético y la posibilidad de diagnóstico prenatal. En la actualidad varias comunidades autónomas (como Castilla-La Mancha, Murcia, Aragón, País Vasco, La Rioja, Andalucía, etc.) ya tienen implantando el cribado neonatal de homocistinuria.

Conclusión

La prevalencia de la homocistinuria es baja, pero tiene una importante morbimortalidad asociada. En nuestro país, la mutación más frecuente es la T191M, sin embargo, existen otras como la T353M descritas en pacientes españoles. La paciente del caso clínico que exponemos presentó T353M en homocigosis, con una mayor morbimortalidad asociada, y creemos que habría que considerar esta mutación a la hora del diagnóstico de homocistinurias. La prevención de las complicaciones de esta enfermedad requiere su detección precoz para implantar un tratamiento que posibilite el mantenimiento de los niveles de homocisteína dentro de valores fisiológicos, mediante restricciones dietéticas y tratamiento farmacológico. Por ello, la homocistinuria se ha incluido en el cribado neonatal de metabolopatías existente en varias comunidades autónomas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Yap S. Classical homocystinuria: Vascular risk and its prevention. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26:259–65.
2. Aguirre Errastia C, Egurbide Arberasa MV. Significado clínico de la homocisteína. *Rev Clin Esp.* 2001;201:25–7.
3. Couce Pico ML, Fernández Lorenzo JR, Fraga Bermúdez JM. Trastornos del metabolismo de los aminoácidos azufrados. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 4.ª edición Madrid: Editorial Ergon; 2014. p. 509–18.
4. Olivar Roldán J, Fernández Martínez A, Díaz Guardiola P, Martínez Sancho E, Díaz Gómez J, Gómez Candela C. Homocystinuria; curso clínico y tratamiento dietético; a propósito de dos casos. *Nutr Hosp.* 2012;27:2133–8.
5. Finkelstein JD. Inborn errors of sulphur-containing amino acid metabolism. *J Nutr.* 2006;136 Suppl 6:54S–1750S.
6. Miles EW, Krauss JP. Cystathionine beta-synthase: Structure, function, regulation, and location of homocystinuria-causing mutations. *J Biol Chem.* 2004;279:29871–4.
7. Urreiziti R, Balcells S, Rodes M, Vilarinho L, Baldellou A, Couce ML, et al. 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.
8. Urreiziti R, Asteggiano C, Bermúdez M, Córdoba A, Szlago M, Grosso C, et al. The p.T191M mutation of the CBS gene is highly prevalent among homocystinuric patients from Spain Portugal and South America. *J Hum Genet.* 2006;51:305–13.
9. Cozar M, Urreiziti R, Vilarinho L, Grosso C, Dodelson de Kremer R, Asteggiano CG, et al. Identification and functional analyses of CBS alleles in Spanish and Argentinian homocystinuric patients. *Human Mut.* 2011;32:835–42.
10. Adam S, Almeida SF, Weber EC. Dietary practices in pyridoxine non-responsive homocystinuria: A European survey. *Mol Gen Met.* 2013;110:454–9.
11. Huemer M, Kozich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: Systematic review and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38:1007–19.
12. Wilcken DEL, Wilcken B. The natural history of vascular disease in homocystinuria and effects of treatment. *J Inherit Metab Dis.* 1997;20:295–300.
13. Lawson-Yuen A, Levy H. The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine. *Mol Genet Metab.* 2006;88:201–7.
14. Kraus JP, Janošik M, Kozich V, Mandell R, Shih V, Sperandio MP, et al. Cystathionine beta-synthase mutations in homocystinuria. *Hum Mutat.* 1999;13:362–75.
15. Kruger WD, Wang L, Jhee KH, Singh RH, Elsas LJ. 2 nd Cystathionine beta-synthase deficiency in Georgia (EE. UU.): Correlation of clinical and biochemical phenotype with genotype. *Hum Mutat.* 2003;22:434–41.